

# CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2018. MÁJUS 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

**Az insomniák kezelésének helye az alvásmedicinában:  
gyógyszeres és nem gyógyszeres eljárások (Hungarian)**

Faludi Béla, Rozgonyi Renáta

**A stroke valóban hétfő reggeli betegség? (English)**

Folyovich András, Béres-Molnár K Anna, Gimesi-Ország Judit,  
Katona Lajos, Biczó Dávid, Vörös Károly, Göbl Gábor, Ajtay András,  
Bereczki Dániel

**A foramen ovale apertum és a cryptogen stroke kapcsolata.**

**Retrospektív kórházi vizsgálat (Hungarian)**

Böjtő Péter Pál, Bartha Noémi Eszter, May Zsolt, Ifj. Bereczki Dániel,  
Fülöp Szilvia, Szakács Zoltán, Szilágyi Géza

**Ischaemiás stroke-ot szenvedett rákbetegek jellemzése (English)**

Ufuk Emre, Taskin Gunes, Irem Pinar, Furuzan Kokturk, Esengul Liman,  
Orhan Yağiz

**Epilepsziás betegek életminőség-vizsgálata a megküzdési  
stratégiákkal és a betegségészleléssel összefüggésben  
(Hungarian)**

Kováts Daniella, Császár-Nagy Noémi, Juhos Vera, Sallay Viola,  
Békés Judit, Fabó Dániel, Kelemen Anna, Kurimay Tamás

**A levetiracetam és a lacosamid kiegészítő kezelés hatékonyságának  
retrospektív összehasonlítása parciális epilepszia kezelésében (English)**

Türkan Acar, Yeşim Güzey Aras

**Különböző stádiumú idiopathiás Parkinson-kóros betegek gondozói-  
nak egészségállapot-felmérése (English)**

Hülya Olgun Yazar, Tamer Yazar, Esra Yancar Demir, Soner Çankaya,  
Özgür Enginyurt

**Mi a pregabalin valódi hatása diabeteses neuropathiás fájdalom  
esetén?**

**(Kevesebb fájdalommal küzdenek a betegek vagy kevésbé zavarja  
őket a fájdalom?) (English)**

Çağdaş Erdoğan, Nedim Ongun, Selim Tümkaya, Hakan Alkan,  
Neşe Öztürk

**Pharmacological and nonpharmacological treatment of insomnias  
with regard to sleep medicine (Hungarian)**

Béla Faludi, Renáta Rozgonyi

**Is stroke indeed a “Monday morning disease”? (English)**

András Folyovich, Anna Béres-Molnár K, Judit Gimesi-Ország,  
Lajos Katona, Dávid Biczó, Károly Vörös, Gábor Göbl, András Ajtay,  
Dániel Bereczki

**Relationship between patent foramen ovale and cryptogenic stroke in  
a retrospective hospital-based study (Hungarian)**

Péter Pál Böjtő, Noémi Eszter Bartha, Zsolt May, Jr. Dániel Bereczki,  
Szilvia Fülöp, Zoltán Szakács, Géza Szilágyi

**Evaluation of ischemic stroke patients with systemic cancer (English)**

Ufuk Emre, Taskin Gunes, Irem Pinar, Furuzan Kokturk, Esengul Liman,  
Orhan Yağiz

**Assessment of health related quality of life among epileptic patients in  
the context of coping strategies and subjective disease perception  
(Hungarian)**

Daniella Kováts, Noémi Császár-Nagy, Vera Juhos, Viola Sallay,  
Judit Békés, Dániel Fabó, Anna Kelemen, Tamás Kurimay

**Retrospective comparison of efficacy of levetiracetam and lacosamide  
add-on treatments in patients with partial onset seizure (English)**

Türkan Acar, Yeşim Güzey Aras

**Assessment of mental health of carers according to patient stage of  
idiopathic Parkinson’s disease (English)**

Hülya Olgun Yazar, Tamer Yazar, Esra Yancar Demir, Soner Çankaya,  
Özgür Enginyurt

**What is the real effect of pregabalin in patients with diabetic  
neuropathic pain?**

**(Do patients suffer from less pain or do they less care about it?)  
(English)**

Çağdaş Erdoğan, Nedim Ongun, Selim Tümkaya, Hakan Alkan,  
Neşe Öztürk



# CLINICAL NEUROSCIENCE

71. ÉVFOLYAM



5–6. SZÁM • 2018. MÁJUS 30.

## IDEGGYÓGYÁSZATI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL

of the

Hungarian Neurological Society,  
Hungarian Neurosurgical Society,  
Hungarian Society of Clinical Neurophysiology,  
Hungarian Society of Child Neurology,  
Hungarian Society of Neuroradiology,  
Hungarian Epilepsy League,  
Horányi Béla Clinical Neuroscience Society,  
Hungarian Stroke Society  
and Hungarian Neuroscience Society

•

A Magyar Neurológiai Társaság,  
a Magyar Idegsebészeti Társaság,  
a Magyar Klinikai Neurofiziológiai Társaság,  
Magyar Gyermeckneurológiai Társaság,  
a Magyar Neuroradiológiai Társaság,  
a Magyar Epilepszia Liga,  
a Horányi Béla Klinikai Idegtudományi Társaság,  
a Magyar Stroke Társaság  
és a Magyar Idegtudományi Társaság  
HIVATALOS LAPJA

L



M

Chief Editor • Főszerkesztő  
**Rajna Péter** Budapest

Managing Editor • Felelős szerkesztő  
**Tajti János** Szeged

Editors • Szerkesztők

**Bodósi Mihály** Szeged  
**Janka Zoltán** Szeged  
**Vécsei László** Szeged

**Ivan Bodis-Wollner** New York  
**György Buzsáki** Newark  
**Balázs Gulyás** Stockholm  
**László Solymosi** Würzburg

Assistant Editor • Szerkesztőségi titkár  
**Kállai Éva** Szeged

Editorial Board •  
Szerkesztőbizottság

**Banczerowski Péter** Budapest  
**Bereczki Dániel** Budapest  
**Csiba László** Debrecen  
**Csibri Éva** Budapest  
**Deák György** Budapest  
**Dóczi Tamás** Pécs  
**Elekes Károly** Tihany  
**Folyovich András** Budapest  
**Freund Tamás** Budapest  
**György Ilona** Debrecen  
**Halász Péter** Budapest  
**Kenéz József** Budapest  
**Klauber András** Budapest  
**Komoly Sámuel** Pécs  
**Mechler Ferenc** Debrecen  
**Nagy Zoltán** Budapest  
**Nyáry István** Budapest  
**Palkovits Miklós** Budapest  
**Szirmai Imre** Budapest  
**Takáts Annamária** Budapest  
**Tringer László** Budapest

International Advisory Board •  
Nemzetközi tanácsadó testület

**Alexander A. Borbély** Zürich  
**Maurice Choux** Marseilles  
**Karl Ekblom** Stockholm  
**Franz Gerstenbrand** Wien  
**Georg Gosztonyi** Berlin  
**Andrew Kertesz** London, Ontario  
**Carl Hermann Lücking** Freiburg  
**Fritz Magerl** St. Gallen  
**Jerzy Majkowski** Warsaw  
**Joseph B. Martin** Boston  
**Hans-Jürgen Möller** München  
**Frank Clifford Rose** London  
**Hermann Stefan** Erlangen  
**Arthur D. Steffee** Cleveland  
**Karsten Voigt** Tübingen

Regional Editors •  
Regionális szerkesztők

**Csépány Tünde** Debrecen  
**Janszky József** Pécs  
**Kamondi Anita** Budapest  
**Szok Délia** Szeged

Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
havonta megjelenő szakfolyóirat  
Impakt faktor: 0,322 (2016)  
ISSN 0019-1442

Mailing address • A szerkesztőség postacíme  
H-6725 Szeged, Semmelweis u. 6.  
Telefon: (36-62) 545-355; fax: (36-62) 545-597,  
e-mail: tajti.janos@med.u-szeged.hu

A Literatura Medica Kiadó az Ideggyógyászati  
Szemlében közölt hirdetések tartalmáért nem vállal  
felelősséget.

Előfizetési díja egyéni előfizetők részére: 7900 Ft/év  
Intézmények részére: 12 000 Ft+áfa/év  
Támogatói előfizetés, amely akár intézmény, akár  
magánszemély által történhet, és a lap fejlesztését szolgálja:  
minimum 15 000 Ft+áfa/év  
Csak online előfizetés:  
Intézményi 9000 Ft+áfa/év  
Egyéni bruttó 6000 Ft/év  
A lap egy példánya bruttó 2000 Ft  
Kérjük, banki átutalással a 10404089-40810913 számú  
bankszámlára utalja át az előfizetési díjat.  
© Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience  
Minden jog fenntartva.



Kiadja és terjeszti: **LITERATURA MEDICA**  
ANNO 1990

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója

1021 Budapest, Húvösvölgyi út 75/A  
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603  
Telefon: (36-1) 316-4556, (36-1) 316-4598,  
fax: (36-1) 316-9600, e-mail: litmed@lam.hu  
Felelős vezető: Cserni Tímea ügyvezető igazgató  
A kiadó munkatársai:  
Kiadói szerkesztő: Brys Zoltán, Kazai Anita  
Korrekter: Kulcsár Gabriella  
Tervező: Stache Éva  
Tördelőszerkesztő: Kellermann József  
Nyomdai munkák:  
Vareg Hungary Kft.  
Felelős vezető: Egyed Márton ügyvezető igazgató  
Címlista alapján terjeszti a Magyar Posta Zrt.  
1138 Budapest, Dunavirág utca 2-6.

**www.eLitMed.hu**

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

**Az insomniák kezelésének helye az alvászmedicinában: gyógyszeres és nem gyógyszeres eljárások (Hungarian) ...149**  
Faludi Béla, Rozgonyi Renáta

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

**A stroke valóban hétfő reggeli betegség? (English) .....161**

Folyovich András, Béres-Molnár K Anna, Gimesi-Országh Judit, Katona Lajos, Biczó Dávid, Vörös Károly, Göbl Gábor, Ajtay András, Bereczki Dániel

**A foramen ovale apertum és a cryptogen stroke kapcsolata. Retrospektív kórházi vizsgálat (Hungarian) .....169**

Böjti Péter Pál, Bartha Noémi Eszter, May Zsolt, Ifj. Bereczki Dániel, Fülöp Szilvia, Szakács Zoltán, Szilágyi Géza

**Ischaemiás stroke-ot szenvedett rákbetegek jellemzése (English) .....178**

Ufuk Emre, Taskin Gunes, Irem Pinar, Furuzan Kokturk, Esengul Liman, Orhan Yağiz

**Epilepsziás betegek életminőség-vizsgálata a megküzdési stratégiákkal és a betegségszleléssel összefüggésben (Hungarian) .....184**

Kováts Daniella, Császár-Nagy Noémi, Juhos Vera, Sallay Viola, Békés Judit, Fabó Dániel, Kelemen Anna, Kurimay Tamás

**A levetiracetam és a lacosamid kiegészítő kezelés hatékonyságának retrospektív összehasonlítása parciális epilepszia kezelésében (English) .....197**

Türkan Acar, Yeşim Güzey Aras

**Különböző stádiumú idiopathiás Parkinson-kóros betegek gondozóinak egészségállapot-felmérése (English) .....205**

Hülya Olgun Yazar, Tamer Yazar, Esra Yancar Demir, Soner Çankaya, Özgür Enginyurt

**Mi a pregabalin valódi hatása diabeteses neuropathiás fájdalom esetén? (Kevesebb fájdalommal küzdenek a betegek vagy kevésbé zavarja őket a fájdalom?) (English) .....213**

Çağdaş Erdoğan, Nedim Ongun, Selim Tümkaya, Hakan Alkan, Neşe Öztürk

## REVIEW ARTICLE

**Pharmacological and nonpharmacological treatment of insomnias with regard to sleep medicine (Hungarian) ...149**  
Béla Faludi, Renáta Rozgonyi

## ORIGINAL ARTICLES

**Is stroke indeed a “Monday morning disease”? (English) .....161**

András Folyovich, Anna Béres-Molnár K, Judit Gimesi-Országh, Lajos Katona, Dávid Biczó, Károly Vörös, Gábor Göbl, András Ajtay, Dániel Bereczki

**Relationship between patent foramen ovale and cryptogenic stroke in a retrospective hospital-based study (Hungarian) .....169**

Péter Pál Böjti, Noémi Eszter Bartha, Zsolt May, Jr. Dániel Bereczki, Szilvia Fülöp, Zoltán Szakács, Géza Szilágyi

**Evaluation of ischemic stroke patients with systemic cancer (English) .....178**

Ufuk Emre, Taskin Gunes, Irem Pinar, Furuzan Kokturk, Esengul Liman, Orhan Yağiz

**Assessment of health related quality of life among epileptic patients in the context of coping strategies and subjective disease perception (Hungarian) .....184**

Daniella Kováts, Noémi Császár-Nagy, Vera Juhos, Viola Sallay, Judit Békés, Dániel Fabó, Anna Kelemen, Tamás Kurimay

**Retrospective comparison of efficacy of levetiracetam and lacosamide add-on treatments in patients with partial onset seizure (English) .....197**

Türkan Acar, Yeşim Güzey Aras

**Assessment of mental health of carers according to patient stage of idiopathic Parkinson's disease (English) .....205**

Hülya Olgun Yazar, Tamer Yazar, Esra Yancar Demir, Soner Çankaya, Özgür Enginyurt

**What is the real effect of pregabalin in patients with diabetic neuropathic pain? (English) (Do patients suffer from less pain or do they less care about it?) .....213**

Çağdaş Erdoğan, Nedim Ongun, Selim Tümkaya, Hakan Alkan, Neşe Öztürk



A folyóirat tartalma a  
www.eLitMed.hu portálon érhető el.



A kiadvány a Magyar Tudományos Akadémia  
támogatásával készült.

## Lapszámunk hirdetői:

~~Roche Magyarország Kft. (76. oldal), Biogen Hungary Kft. (89. oldal és 4. borítóoldal), Goodwill Pharma Kft. (104. oldal), Oriold és Társai Kiadó Kft. (125. oldal), Sanofi Aventis Magyarország Zrt. (126. oldal), Magyar Nemzeti Galéria (2. borítóoldal és 3. borítóoldal)~~

A folyóiratot az MTMT indexeli és a REAL archiválja.

A folyóirat a következő adatbázisokban szerepel/journal indexed and abstracted in:

Science Citation Index Expanded (SciSearch®), Neuroscience Citation Index®, Journal Citation Report/Science Edition, ISI Web of Science, MEDLINE, Index Copernicus, SCOPUS, Scirus, Google Scholar, EBSCO

# AZ INSOMNIÁK KEZELÉSÉNEK HELYE AZ ALVÁSMEDICINÁBAN: GYÓGYSZERES ÉS NEM GYÓGYSZERES ELJÁRÁSOK

FALUDI Béla, ROZGONYI Renáta

Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs



☐ Hungarian ☐ <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0149> ☐ [www.elitimed.hu](http://www.elitimed.hu)

## PHARMACOLOGICAL AND NONPHARMACOLOGICAL TREATMENT OF INSOMNIAS WITH REGARD TO SLEEP MEDICINE

Faludi B, MD, PhD; Rozgonyi R, MD

**Ideggyogy Sz 2018;71(5-6):149-159.**

Az insomniia – az alvás elégtelensége – jelentős következményekkel járó gyakori állapot.

Megkülönböztethetünk elsődleges formát (insomnia-betegség) és komorbid insomniákat. A hatásos kezelés alapfeltétele a számos kiváltó ok miatti gondos kivizsgálás és – ha lehetséges – az oki terápia, melyben az alvásmedicina-centrumok tudnak segítséget nyújtani. Az insomnia-betegség kezelésében elsődleges a kognitív viselkedésterápiák alkalmazása, valamint az altatók megfelelő használata. Az összefoglalóban érintjük az insomnia kivizsgálási lehetőségei mellett az alapvető ismereteket a kognitív viselkedésterápiáról. Érintjük továbbá az altatóként alkalmazott hatóanyagok jellemzőit is. Annak ellenére, hogy számos insomniaellátási protokoll áll rendelkezésre, viszonylag kevés szó esik az altatóhasználat gyakorlati szempontjairól. Összefoglalónk célja ezért a klasszikus irányelvszerű leírás mellett a helytelen és helyes altatóhasználati eljárások, szokások ismertetése is.

**Kulcsszavak:** insomnia, terápia, gyógyszerek, kognitív viselkedésterápia, irányelvek

Insomnia – one of the most prevalent sleep complain – has a great impact on the everyday life. Basically two different form of insomnia can be defined: the insomnia disorder and the co-morbid insomnias. To treat adequately determination of background pathology is essential, which is based on the help of Sleep Medicine Centers.

According to the newest guidelines, the treatment of insomnia disorder is based on cognitive behavioural therapies followed by pharmaceutical intervention. In this review we provide the short description of cognitive behavioural therapies and basic principles of hypnotic drugs. Despite the availability of insomnia guidelines the huge variation of the insomnia medication can be seen in the daily practice. Due to the above mentioned reasons we summarize the good clinical practice of hypnotic drug administration for insomnia patients.

**Keywords:** insomnia, therapy, medication, cognitive behavioral therapy, guidelines

Levelező szerző (correspondent): Dr. FALUDI Béla, Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika;  
7623 Pécs, Rét u. 2. Telefon: (06-70) 324-8688, e-mail: [bela.faludi@gmail.com](mailto:bela.faludi@gmail.com)

Érkezett: 2018. március 5. Elfogadva: 2018. április 24.

Az insomnia gyakori, sokszor hatásos megoldás nélküli, éveken, évtizedeken át tartó, az élet, a napi aktivitás terén jelentős korlátozottságot képviselő állapot, betegség. Ez a megállapítás sajnos a szomorú hazai tapasztalatokon alapul: a gyógyszeres terápiák alkalmazása számos kivétlenül hagy maga után, nincs elég szakember a kognitív viselkedésterápiák megtanítására és kontrolljára. Az

insomniában szenvedő betegek csak ritkán jutnak el az alváslaboratóriumokba. Mindezek miatt időszerű áttekinteni az insomniák kezelésének gyakorlatát a legújabb klinikai irányelvek tükrében.

Az elsődleges, egyéb okkal nem magyarázható insomnia (insomniabetegség) gyakoriságát illetően számos tanulmány áll rendelkezésre, bár érdekes megjegyezni, hogy az eredmények nagy szórást

mutatnak: Angliában 5,8%<sup>1</sup>, Franciaországban 19%<sup>2</sup>, míg hazánkban 9%<sup>3</sup>.

Az insomnia kimondásának kritériumai tartalmazzák az alvás elégtelenségét, a nem pihentető alvás jelenlétét. Az alvászavarok azonban soha sem értelmezhetők csupán az éjszakai viselkedés leírása alapján. Mindig a teljes napi ciklusban kell gondolkodnunk, hiszen az éjszaka elégtelensége kihat a mindennapi, nappali tevékenységre is. Az insomnia nemcsak az éjszakai alváspanaszról, hanem a megváltozott nappali fizikális, mentális állapotról is szól<sup>4, 5</sup>.

A megjelenés alapján megkülönböztetünk elalvási, átalvási és korai ébredéssel járó insomniáformákat. A korábbi leírások szerint elalvási insomnia esetén az alváslatencia hosszabb, mint 30 perc. Átalvási insomniában az éjszakai felébredések szaporodnak meg, esetleg a páciens csak hosszabb idő után tud visszaaludni. Korai ébredéssel járó formában a szokásos felkelési időhöz képest minimum fél órával előbbre kerül a felébredés. Az egyes típusok gyakran kombinálódnak egymással. Az újabb definíciók nem tartalmazznak megkötéseket az elalvás, az ébredés időviszonyaira, megelégszenek az elalvási, átalvási képtelenség szubjektív érzésével.

Az insomnia mintázata segíthet a differenciáldiagnosztikában. Ha valaki hamar el tud aludni, de többször felébred, a háttérben nagy valószínűséggel az alvást zavaró organikus ok (például alvásfüggő légzészavar) áll. A gyakori felébredések mögött szintén keresendő, kizárandó alvásfüggő légzésza-

var, mozgászavar (például periodikus végtagmozgászavar betegség). Nehezen tud elaludni az úgynevezett nyugtalan láb szindrómában szenvedő beteg, de ez kialakulhat egyéb, például pszichiátriai betegségek talaján is. A korai ébredéssel, visszaalvási képtelenséggel jellemezhető formakörben gyakran találunk szorongást, depressziót.

A fennállás időviszonyai alapján beszélünk akut, tranziens és krónikus insomniáról. Az előbbiekben néhány napig, néhány hétig áll fenn alvászavar, az utóbbiban hónapok alatt (minimum három hónap) sem rendeződnek a panaszok.

Az alvásmedicina klasszifikációs rendszere az úgynevezett ICSD3 (International Classification of Sleep Disorders, 3. kiadás)<sup>4</sup>, ami tartalmazza az insomniák diagnosztikus kritériumait is. Ez magába foglalja az éjszakai problémákat, a nappali következményeket, a gyakoriságot és az időviszonyokat is. A részleteket az **1. táblázat** mutatja.

Akut insomniában ritkán kényszerülünk kezelésre, míg a krónikus insomnia megoldása nagy kihívás mind a beteg, mind az orvos részére.

## Az alvásmedicina szerepe az insomniák ellátásában

Az insomniák osztályozása, diagnosztikus kritériumai folyamatosan változnak. Megfigyelhető ez egy szakmán belül is, a klasszifikációs rendszer revíziója során, de még jelentősebb eltérések észlelhe-

**1. táblázat.** A krónikus insomnia kimondásának kritériumai az ICSD3 szerint

- |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | A páciens, hozzátartozó, vagy gondozó által megfigyelt egy, vagy több az alábbiak közül:<br>1.: Az elalvás nehezítettsége<br>2.: Az alvás fenntartásának nehezítettsége<br>3.: A kívántnál korábbi felébredés<br>4.: Az alvás (ágyba menetel) megfelelő időzítésével szembeni ellenállás<br>5.: A szülő vagy gondozó beavatkozása nélküli alvási nehezítettség                                                                                                                                                                                         |
| B | Az éjszakai alvási nehezítettség következtében a páciens, hozzátartozó, gondozó által megfigyelt következmények:<br>1.: Fáradtság<br>2.: Figyelem-, koncentráció- vagy memóriazavar<br>3.: Családi, munkahelyi, szociális és tanulási problémák<br>4.: Hangulatzavar, ingerlékenység<br>5.: Napközbeni aluszékonyság<br>6.: Magatartási problémák (hiperaktivitás, impulzivitás, agresszió)<br>7.: Csökkent motiváció, energia, kezdeményezőképeség<br>8.: Hibázásra, balesetekre való hajlam<br>9.: Aggodalom vagy elégedetlenség az alvással szemben |
| C | Az alvás-ébrenléti zavar nem magyarázható az elégtelen lehetőséggel (elég idő áll rendelkezésre az alváshoz), vagy nem megfelelő körülményekkel (az alvókörnyezet biztonságos, csendes, sötét és kényelmes)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| D | Az alvászavar és a nappali kísérőpanaszok legalább a hét három napján fennállnak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| E | Az alvászavar és a nappali kísérőpanaszok legalább három hónapja fennállnak                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| F | Az alvás- és ébrenléti zavar nem magyarázható jobban más alvászavarral                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



## 2. táblázat. *Insomniához vezető okok (komorbid insomniák)*

- Pszichiátriai betegségekhez kapcsolódó formák (például a hangulati élet zavarai)
- Környezeti faktorokkal kapcsolatos insomnia (például zaj, fény)
- Gyógyszerfüggőséghez, élvezeti szer abúzusához társuló forma
- Alvásfüggő légzőszavarokhoz és mozgászavarokhoz társuló insomnia (például alvási apnoe betegség, nyugtalan láb szindróma)
- Parasomniák indukálta insomnia
- Az alvás-ébrenlét ciklus időzítésének, időviszonyainak megváltozása (például: késleltetett, illetve irreguláris alvásfázis szindróma)
- Központi idegrendszeri betegségekhez társuló insomnia (például epilepszia, dementia, Parkinson-kór, SM, stroke)
- Egyéb okok (például reflux, terhesség, fájdalom, COPD)

tők az érintett szakmák között. Adódhat ez abból, hogy a különféle alvászavarokkal több szakma is – sokszor izoláltan – foglalkozik. Az egységesítési törekvések láthatóak a várhatóan idén megjelenő Betegségek Nemzetközi Osztályozása 11-es verziójában, amiben az alvászavarok önálló főcsoportot képviselnek (hivatalosan alvás- és ébrenlét zavarok, VII. főcsoport)<sup>6</sup>.

Az egységesítést, az önálló főcsoport kialakítását az alvásmedicina mint szakma megjelenése is indokolja, ami számos országban terjed, s él önálló létet; az Amerikai Egyesült Államokban önálló főszakma, hazánkban (Európában elsőként) vizsgaköteles, ráépített, úgynevezett licenc.

Az alvásmedicina keretében ezért egységes alapelvek szerint – a társszakmákkal együttműködve – lehetőség van az insomnia hátterének kiderítésére, a klasszikus gyógyszeres és nem gyógyszeres eljárások mellett az oki terápiák alkalmazására is.

Az alvásmedicina szempontjait figyelembe véve alapvetően akkor járunk el helyesen, ha mindaddig tünetnek, azaz komorbid insomniának tekintjük az állapotot, amíg megfelelően ki nem kérdeztük, ki nem vizsgáltuk a betegünket. Hasonló a helyzet a nem megfelelő terápiás válasz esetén. Amennyiben insomniabetegség diagnózisa miatt kognitív viselkedésterápiát, vagy altatót indikáltunk, a nem megfelelő hatás esetén javasolt ismét átgondolni, feltérképezni a lehetséges hátteret. Ezekben az esetekben az alváslaboratóriumok eszközös háttere nyújthat segítséget.

### TÜNET VAGY BETEGSÉG

Az insomnia mögött számos olyan ok állhat, amelyek specifikus kezelésével a panaszok megszüntethetők, vagy nagymértékben csökkenthetők (komorbid insomnia)<sup>4</sup>. Vannak azonban olyan formakörök, amikor a páciens panaszai mögött a megfelelő kivizsgálás sem tud érdemi hátteret feltárni (insomniabetegség)<sup>4</sup>.

A lehetséges okokat a **2. táblázat** tartalmazza. Gyakran a páciens saját maga a felelős a panaszok kialakulásáért, ilyen ok például a nem megfelelő alváshigiéné, illetve a rendszertelen alvás, a nappali aktivitásnak az éjszaka rovására történő fokozatos kitolása, összefoglalóan az úgynevezett cirkadián ritmus tudatos felborítása.

Máskor az alvás elégtelenségét az alvást elmélyíteni nem engedő, gyakori felébredéseket okozó patológiás légzési és mozgási események okozzák (például obstruktív alvási apnoe betegség, nyugtalan láb szindróma – periodikus végtagmozgászavar)<sup>5</sup>.

Az anamnéziszfelvételnek ki kell terjednie belgyógyászati betegségekre, gyógyszerelésre is, hiszen tapasztalhatjuk, hogy gyakori belgyógyászati betegségek, például a reflux is befolyásolhatják az éjszaka nyugalma.

Számos pszichiátriai és neurológiai kórkép „természetes velejárója” az insomnia. Gondoljunk csak a szorongáshoz, depresszióhoz társuló alvásproblémákra<sup>7</sup>, vagy a dementiákat kísérő<sup>8</sup>, a cirkadián ritmus felborulásából eredő (mind a beteget, mind a hozzátartozókat, alvótársat érintő) érintettségre. Az alvászavar maga is járhat másodlagos pszichés következményekkel: depresszió, szorongás alakulhat ki a talaján.

Amennyiben a gondos kivizsgálással sem lehet egyértelmű okot meghatározni, primer insomniáról, vagy másképpen insomniabetegségről beszélünk. Esetenként a panaszok már gyermekkorban kezdődnek, s a háttérben az alvás-ébrenlét ciklus szabályozásában részt vevő struktúrák elégtelensége áll. Máskor az éjszakától való szorongás dominál, erősödik fel fokozatosan, kondicionálódik, s a következmény hosszan tartó korlátozottság.

### A KIVIZGÁLÁS ALAPVONALAI

Az alvászavarban szenvedők kivizsgálása speciális szempontok alapján történik. Jelen dolgozatban csak az alapelveket érintjük<sup>5, 9, 10</sup>.

Az alvászavarok vizsgálatában, főként azon esetekben, amikor a klasszikus terápiás eljárások hatásossága nem megfelelő, az alvásmedicina-központok, ambulanciák adhatnak segítséget; az insomniák esetén különösen fontos ezek igénybevétele. Tekintettel arra, hogy nagyszámú állapot, köztük egyéb alvászavarok is insomnia képében jelentkezhetnek, a hatásos terápia érdekében alapvető az alváslaborban végzett kivizsgálás és differenciáldiagnosztika. A társbetegségek és a pszichiátriai anamnézis mellett kiemelt fontosságú a páciens alvási szokásai, az organikus alvászavarok, az esetleges váltott műszakos munkavégzés feltérképezése, akár alvásnapló segítségével is. Fontos információhordozó lehet az alvótárs is. Segítségre lehetnek a kérdőíves eljárások is, amelyeknek több típusa létezik<sup>11</sup>. Az egyik legelterjedtebb az úgynevezett Athén Insomnia Skála<sup>12</sup>, ami az insomnia kritériumait (alvás alatti események és nappali következmények) méri fel a súlyossági fok megítélésével. Tapasztalataink szerint hátránya a szubjektivitás (a súlyossági fokot mindenki másképp éli meg, nincs rá megfelelő definíció), de a napi háziorvosi gyakorlatban alkalmas az érintett betegpopuláció gyors szűrésére. A kérdőíves módszerek, az alvásnapló alkalmazása utánkövetéses módszerrel a terápia hatásosságának megítélésében is segítséget nyújthat.

A műszeres vizsgálatok közül kiemelendő az aktigráfia és a polyszomnográfia szerepe.

Aktigráffal a páciens napi ritmusát (alvás-ébrenlét ciklusát) rögzíthetjük akár heteken át, alvásnapló egyidejű vezetése mellett. Ezzel információt nyerhetünk az insomnia meglétére, típusára (elalvási, átalvási, korai ébredéssel járó), illetve az esetleges cirkadián jellegű faktorokra vonatkozóan. Poliszomnográfias vizsgálattal az esetleges organikus alvászavarok létét igazolhatjuk. Ilyen például a nyugtalan láb szindróma, ami elalvási és átalvási insomnia képét utánozza; az alvásfüggő légzészavarok átalvási insomnia képében jelenhetnek meg. A polyszomnográfia nem elsődleges az insomnia kivizsgálása során. Elsősorban akkor fontos az alkalmazása, ha a kikérdezés és az alvótárs válaszai alapján alvásfüggő légzészavar (például obstruktív alvási apnoe betegség), vagy mozgászavar (például nyugtalan láb szindróma, periodikus végtagmozgás-zavar betegség) merül fel okként.

Ha a gondos anamnéziszfelvétel nem veti fel az eszközös vizsgálatok szükségességét, indikálhatunk terápiát. Amennyiben a kezelés hatására a páciens panaszai nem változnak, perzisztálnak, diagnózis-revizíóra van szükség. Ekkor a polyszomnográfias vizsgálat hasznos információkkal szolgálhat.

## KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

A terápiás cél minden esetben az alvásminőség javítása és a másnapi negatív következmények csökkentése, függetlenül attól, hogy az insomnia mögött mi húzódik meg, vagy minek a talaján alakult ki<sup>13</sup>. A klinikum szintjén ennek megítélése az elalvási képesség javulásával, az ébredések számának csökkenésével, az alvásidő növekedésével, a nappali aktivitás javulásával lehetséges. Segítséget jelentenek a különféle kérdőívek és az alvásnapló rendszeres vezetése, összehasonlítása.

Az insomnia patofiziológiai háttere összetett, számos betegség, állapot kísérője lehet, más esetekben pedig nem tudunk okot kimutatni. Alapvető terápiás cél az oki kezelés. Amennyiben a vizsgálatok a panaszok hátterében határozott okot mutatnak (**2. táblázat**), megszüntetésük elsődleges: a terápiás eljárások széles skálája áll rendelkezésre ezen esetekben.

Az insomnia kezelése összetett, magába foglalja az esetleg a háttérben található organikus okok specifikus kezelése mellett a gyógyszeres és nem gyógyszeres (például kognitív viselkedésterápia, az alváshigiéna rendezése stb.)<sup>14</sup> eljárások alkalmazását. Az organikus okok keresésében a legfontosabb szerepük az alváslaboratóriumoknak, alvásvizsgálatoknak van. A legfontosabb, insomniához vezető állapotokat a **2. táblázat** mutatja.

Az insomniabetegség – régebbi terminológiával a primer insomnia – kezelésének legfontosabb alappillérei a kognitív viselkedésterápiás módszerek és az altatók megfelelő alkalmazása.

### *A kognitív viselkedésterápiák*

Az insomniák kezelésének legfontosabb alappillére az úgynevezett kognitív magatartás-terápiák csoportja<sup>15–17</sup>. Az Európai Alváskutató Társaság ajánlása szerint az insomniabetegség esetén ezek az elsődlegesen választható eljárások<sup>10</sup>. Kivitelezésükhöz megfelelően képzett szakember, s többszöri orvos/pszichológus – beteg találkozó szükséges. Kognitív viselkedésterápiával foglalkozó szakember (pszichológus, pszichiáter) számos helyen elérhető, az egyetemi központoktól kezdve számos pszichológusi praxisig. Magyar nyelven elérhető kézikönyv is rendelkezésre áll<sup>18</sup>. A tapasztalatok alapján sajnos megállapítható, hogy speciálisan az alvászavar kognitív viselkedésterápiájával foglalkozó szakember nem áll rendelkezésre elegendő számban hazánkban, így annak rutinszerű kivitelezése nehézségekbe ütközik.

A terápia legfontosabb részei a pszichoedukáció és az alváshigiéne kialakítása, a relaxációs terápiák, a stimuluskontroll és a restriktív terápia.



A pszichoedukáció/alváshigiéné<sup>15</sup> az a „természetes alap”, amit a nem alvónak be kellene tartania. Az alváshigiénés ajánlások – amik többek között az éjjeli órafigyeléssel, az ágyból való tv-nézéssel, illetve a nem megfelelő alvókörnyezettel foglalkoznak – számos helyen (internet) megtalálhatók.

A relaxációs technikák több válfaja ismert (autogén tréning, progresszív izomrelaxáció stb.), céljuk a szomatikus feszültség csökkentése.

A kiváltó októl függetlenül az insomniák patofiziológiájában jellegzetes szakasz a kondicionálódás. Ez a kondicionálás jelentkezik többek között az ágy-alvás (helyesebben nem alvás) kapcsolatában. A hely, ahol csak vergődik a páciens alvás helyett, önmagában gátlóan hat a megfelelő alvásra. A kialakuló társítás szerint az ágy nem az alvás, hanem a szenvedés, vergődés helye lesz. Ez már lefekvéskor gátolja az elalvást, negatív gondolatok jelennek meg az alvással kapcsolatban, emelkedik az éberségi szint. A megfigyelés szerint, ha ilyenkor a páciens egy-egy napot másik ágyban tölt (nem a szokásos helyén), könnyebben, jobban alszik.

A stimuluskontroll-terápia<sup>15, 19</sup> célja a hibás kondicionálódás megszüntetése, a hibás asszociáció megszakítása. Gyakorlati szinten ez azt jelenti, hogy nem lehet az ágyban álmatlanul vergődni, szenvedni. Amennyiben a páciens nem érzi magát álmosnak, be se fekdjön az ágyba. Ha nem tud elaludni, ki kell menni az ágyból, akár a hálószobából is. Oda csak akkor lehet visszamenni, ha érzi, hogy el tud aludni. Az ágy csak az alvás és a szex színtere. Fontos a megfelelő rendszeresség kialakítása (azonos időben való lefekvés és felkelés), valamint a napközbeni szunyókálás kerülése. Az eljárás nem egy-két alkalom után vezet sikerre, mint ahogy a panaszok kialakulása is hónapokat vehet igénybe. Hosszabb periódusban, kezdetben akár megfelelő altató alkalmazásával együtt kell végezni, majd az altatót fokozatosan leépíteni.

Az alvásrestrikciós<sup>15, 17</sup> terápia célja a gyakori felébredések kiiktatása, az alvásszakaszok összerendezése, az alvás folyamatosságának a biztosítása. Ezt úgy lehet elérni, hogy az átalvási insomniában szenvedő páciensnél az elalvási időt későbbre toljuk ki, igazítjuk a kívánt felébredési időhöz. Amennyiben a felébredések szanálódhatnak, az elalvási időt fokozatosan és lassan (néhány hetente) előrehozzuk.

Ezen terápiák legfontosabb kívánalma a kitartás, a konzekvens, hosszú időn keresztül kivitelezés. A tapasztalatok sajnos azt mutatják, hogy megfelelő szakszemélyzet és rendszeres kontroll hiányában a betegek hamar feladják, inkább a könnyebbnek ítélt megoldás, a gyógyszerek felé orientálódnak.

## *A gyógyszeres kezelés alapjai*

A különféle kórképek terápiaelfogadását átgondolva, egyetlen esetben sem tapasztalható olyan elutasítás, mint az alvászavarok, insomniák gyógyszeres kezelése esetén. Számos tévhit tapasztalható az altató hatású gyógyszerekkel kapcsolatban, a betegek egy része teljesen elzárkózik tőlük.

A betegek egy másik csoportja egyszerűen csak egy gyógyszert szeretne estére, amittől alszik, de rossz szokásain, rendszertelen alvásán, egyéb, insomniához vezető, korrigálható állapotokon változtatni nem akar.

Az altatók alkalmazása nagyon sok esetben nem megfelelő. A betegek elmondják: bíznak abban, hogy el tudnak aludni, majd akár több óra szenvedés után, a hajnali órákban nyúlnak az altatóhoz, nem számolva annak típusával, hatáserősségével, másnapi hatásaival. Gyakori jelenség az is, hogy először csak fél tablettát vesznek be, majd a nem megfelelő hatást látván nyúlnak a másik feléhez. Még furcsább megoldás, amikor kezdetben szorongásoldót, majd kis idő (1/2-1 óra) alvás után ébredve altatót vesznek be.

Az altatóhasználat jelenleg sok esetben nem megfelelő, a gyógyszerválasztás esetleges, az alkalmazás ideje, a hatásosság megítélése, nyomon követése, a gondozás határfoka elégtelen.

Érdekes következtetésre jutunk, ha áttekintjük az altatóhasználati statisztikákat. Egyes vizsgálatok<sup>20</sup> szerint a populáció 0,7-7%-a használ altatót, ami az insomniások mindössze 20-30%-a. A gyógyszerektől, altatóktól való félelem jelen van a társadalomban, ami mögött – többek között – rossz tapasztalatok, helytelen altatóhasználat, a hozzászokás réme, kellemetlen élmények állhatnak.

Tovább árnyalja a képet, ha megvizsgáljuk az insomniatípusok megoszlását és a gyógyszerhasználati szokásokat<sup>20</sup>. Jóval többen szenvednek átalvási, mint elalvási zavarban. Ennek ellenére azok nyúlnak előbb és gyakrabban altatóhoz, akiknél az elalvás jelent gondot, és átalvási jellegű insomnián esetén is gyakran rövid hatású altatót kap a beteg. Az elalvási képtelenség feltehetően pszichésen megterhelőbb, mint a felébredések; az utóbbi esetben a beteg már legalább aludt valamennyit, s talán sikerül visszaaludnia. Azonban aki nem, vagy csak nehezen alszik el, egyre inkább stresszelődik a helyzettől, megnehezítve ezzel az elalvás esélyét.

Az insomniák kezelésében számos gyógyszert alkalmaznak<sup>10, 21-23</sup>. Ezek egy része nem altató, hanem a mellékhatásait használják ki a terápia során.

A különféle insomniellátási irányelvek nem egységesek, országonként is jelentős eltérések ta-

### 3. táblázat. Altatóként alkalmazott hatóanyagcsoportok

Benzodiazepinek
Benzodiazepinreceptor-agonisták (Z-szerek)
Antipszichotikumok
Antihisztaminok
Melatonin és melatoninreceptor-agonisták
Gyógynövények

vásmedicina Akadémia is legújabb insomniá-irányelvét<sup>24</sup>, ami hasonló alapelveket fogalmaz meg, mint az európai ajánlás.

#### Az insomniák esetén használt hatóanyagok és jellemzésük

Az insomniák gyógyszeres terápiájában több hatóanyagcsoportot is alkalmaznak. A legelterjedtebbek a benzodiazepinszármazékok, a benzodiazepinre-

### 4. táblázat. Az altatók jellemzői I.

Típus (hatóanyag)	Tolerancia / dependencia	Alvásszerkezet-befolyásolás	Reziduális hatás	Rebound alvászavar
<i>Benzodiazepinek</i>				
Rövid és közepes felezési idő:	kialakul	igen	kialakul	kialakul
Midazolam, cinolezepam				
Hosszú felezési idő:	kialakul	igen	kialakul	nincs
nitrazepam				
<i>Benzodiazepin-agonisták (Z-szerek)</i>				
Rövid felezési idő:				
Zaleplon	nincs	nincs	nincs	nincs
Zolpidem	nincs	nincs	van	van
Közepes felezési idő:				
Zopiclon	kialakulhat	nincs	kialakulhat	kialakulhat

### 5. táblázat. Az altatók jellemzői II.

Típus (hatóanyag)	Dózis	Félélettíds	Ürülési sebesség	Nappali szedáció
<i>Benzodiazepinek</i>				
Rövid és közepes felezési idő:				
Midazolam	7,5–15 mg	1–3 h	gyors	nincs
Cinolezepam	40 mg	4–9 h	gyors	lehet
Hosszú felezési idő:				
Nitrazepam	5–10 mg	30 h	lassú	jelentős
<i>Benzodiazepin-agonisták (Z-szerek)</i>				
Rövid felezési idő:				
Zaleplon	10 mg	1 h	gyors	nincs
Zolpidem	10–20 mg	1,5–3 h	gyors	lehet
Közepes felezési idő:				
Zopiclon	7,5–15 mg	3,5–6 h	gyors	lehet

pasztalhatóak. Az amerikai családorvosok lapjában megjelent terápiás összefoglaló például a melatonint elsőként választandó hatóanyagként említi időseknél és fiataloknál egyaránt<sup>23</sup>, míg mások<sup>10, 24</sup> nem is ajánlják használatát.

Fontos az Európai Alváskutató Társaság (ESRS) törekvése különféle irányelvek, eljárásrendek létrehozására, az alváslaboratóriumi személyi és műszeres háttér definiálására. 2017-ben jelent meg gondozásukban az insomniá kezelésének irányelve<sup>10</sup>, ugyanezen évben publikálta az Amerikai Al-

ceptor-agonisták (ismertebb nevükön az úgynevezett Z-szerek), a különféle szedációs potenciállal rendelkező antidepresszánsok, antihisztaminok és antipszichotikumok, a melatonin, valamint a számtalan gyógynövénykészítmény (3. táblázat)<sup>10, 25</sup>.

A hatást, mellékhatást, egyéb jellemzőket illetően a legnagyobb tapasztalat a benzodiazepinnel és a benzodiazepinreceptor-agonistákkal van. A legfontosabb tudnivalókat a 4. és 5. táblázat foglalja össze. Alkalmazhatóságukat megfelelő vizsgálatok támasztják alá<sup>14, 26</sup>.

Az antihisztaminok és az antipszichotikumok altatóként való használatáról metaanalízisek nem állnak rendelkezésre. A szisztematikus tanulmányok antihisztaminok esetében kicsi, közepes hatósságot jeleznek<sup>27</sup>. Korábban az úgynevezett első generációs antihisztaminokat (például Diphenhydramine, Doxylamine, Hydroxyzine) használták altatóként szedációs mellékhatásuk miatt. Altatóként való alkalmazásuk jelenleg nem ajánlott<sup>10, 24</sup>.

Antipszichotikumok használata esetén szisztematikus tanulmány csak szkizofréniához társuló insomnia javulását találta<sup>28</sup>. A szintén gyakran alkalmazott quetiapin hatóanyag használatára insomniában nincs megfelelő ajánlás, adat, csak ha az alvászavar pszichiátriai kórképpel társul<sup>29</sup>.

A fitoterápiás készítmények esetén a vizsgálatok megfelelő hatósságot nem találtak<sup>30, 31</sup>. Számos képviselőjük áll rendelkezésre, ilyenek például a valerianagyökér, kiegészítve például komlótozós és citromfűlevél-kivonattal, valamint a kínai gyógynövénykészítmények is.

A melatonin és származékait (például „klasszikus”, rövid felezési idejű, valamint hosszú hatású melatonin, ramelteon) is gyakran alkalmazzák insomnia esetén. Hatósságukról megfelelő tanulmányok nem állnak rendelkezésre, a metaanalízisek ellentmondások<sup>26, 32, 33</sup>. Egyes vizsgálatok leírják az alváslatenciát kedvezően befolyásoló hatást<sup>34</sup>, de a konklúzió szerint a hatás klinikai szempontból minimális.

Meglepő eredményt hoztak placebóval végzett vizsgálatok insomnia esetén: a metaanalízisek is megerősítették a szignifikáns hatást<sup>35, 36</sup> (bár talán az insomnia patofiziológiáját, hátterét ismerve ez nem is olyan meglepő). A hatás időtartamáról, időviszonyairól nem áll rendelkezésre információ.

A fentiek alapján jelenleg a benzodiazepin és benzodiazepinreceptor-agonisták alkalmazását támogatja az irodalom. Szedációs pontenciállal bíró antidepresszánsok használhatók, ezzel ellentétben antihisztaminok, antipszichotikumok, melatonin és gyógynövények alkalmazása insomnia esetén nem ajánlott.

Az Európai Alváskutató Társaság által készített insomnia-irányelv a felhasználás tekintetében nem tesz különbséget a benzodiazepin és a benzodiazepinagonista gyógyszerek között. Bár az utóbbiak közé tartoznak a legújabb hatóanyagok, a két kategória között nincs alá-fölérendeltségi viszony. Megállapításai szerint egyformán hatásosak az insomnia rövid távú (1–4 hét) kezelésében. A hosszú távú kezelésre azonban nem állnak rendelkezésre megfelelő ajánlások annak ellenére sem, hogy számos, ezekbe a csoportokba tartozó hatóanyaggal készült egyéves utánkövetéses vizsgálat.

Az egyes protokollok sokszor jelentősen eltérnek egymástól, például van olyan irányelv, ami a melatonin első választandó szerként említi<sup>23</sup>; a különbségek jelentenek bizonyos mértékű terápiás szabadságot is.

A következőkben az alkalmazható gyógyszerek függvényében tekintjük át a legfontosabb alapelveket.

#### *A gyógyszeres terápiák gyakorlati megfontolásai*

A cél a beteg panaszaihoz legjobban alkalmazkodó altató kiválasztása, ez alapján indikálunk inkább elaltató, vagy inkább átaltató, hosszabb, vagy rövidebb hatású szert (**4. és 5. táblázat**). A rövid felezési idejű altatók inkább az elalvást, a közepes felezési idejű altatók a megfelelő átalvást segítik.

A legtöbb hipnotikum a megfelelő alvás biztosításán túl számos mellékhatással is rendelkezik, amit a terápia kiválasztásánál figyelembe kell venni<sup>20, 37</sup>.

Amennyiben altató adására kényszerülünk – akár primer, akár komorbid insomnia esetén –, fontos, hogy azt a lehető legkisebb dózisban, a lehető legrövidebb ideig alkalmazzuk. Fontos továbbá az altató típusának, hatástartamának illesztése az insomnia jellegéhez (elalvási, átalvási, vagy korai ébredéssel járó forma). Ezzel lehetőség van egyes mellékhatások csökkentésére.

A jelenlegi ajánlások szerint altatóként (alvást elősegítő gyógyszerként) a klasszikus benzodiazepinszármazékok közül a rövid és közepes felezési idejűeket, valamint a modern, úgynevezett nonbenzodiazepin – vagy Z-szereket használhatjuk.

Hazánkban a benzodiazepin-hatóanyagú gyógyszerek közül leggyakrabban Midazolam, Cinolazepam és Nitrazepam, a Z-szerek közül Zolpidem és Zopiclone kerül felírásra. A Nitrazepam használata az ismert klinikai ajánlások tükrében meglepő, hiszen a hosszú hatású készítmények alkalmazását nem javasolják.

A hatóanyagok részletes leírására jelen dolgozat célja és terjedelmi korlátai miatt nincs lehetőség, csak a megfelelő terápia beállítása szempontjából legfontosabb jellemzőket tárgyaljuk.

#### *Jellegzetes mellékhatások*

Az altatók elfogadásának legnagyobb gátja a lehetséges mellékhatások széles spektruma<sup>20, 22, 38</sup>. Ilyenek a másnaposság, az éjszakai konfúzió, a tolerancia, a dependencia kialakulása, illetve az insomnia súlyosbodása a gyógyszer abbahagyása után (úgynevezett rebound insomnia). A benzodiazepin-hatóanyagok esetén figyelembe kell venni a légzésre kifejtett hatást is. Az alvási apnoe betegséget súlyosbítják, illetve kialakíthatják.

Időskorúak esetén a mellékhatások fokozottan

jelentkezhettek, alkalmazásuk ezért különös gondosságot igényel<sup>39, 40</sup>, gyakran kényszerülünk dózis-csökkentésre is.

Az egyik leggyakoribb érv az altatóhasználat ellen a függőség veszélye; a függőség egyes Z-szerek kivételével szinte minden hatóanyagnál kialakulhat, eltérő mértékben (**4. táblázat**). Metaanalízis bizonyította, hogy a rövid felezési idejű altatók esetén a függőség gyorsabban kialakul<sup>38</sup>. Ennek ismerete annak tükrében értelmezendő, hogy sokan használnak rövid felezési idejű hipnotikumot.

Alvászavarok esetén nem csak az éjszakai alvási elégtelenség kezelésére szorítkozunk. A napi alvás-ébrenlét ciklus egységes rendszert alkot, egyik részének felborulása kihat a másikra is, ami befolyásolja a terápia hatásosságát. A nem megfelelő altató az úgynevezett reziduális hatás révén kedvezőtlenül hat a nappali szellemi és fizikai állapotra. Ez az egyik legfontosabb szempont a megfelelő altató kiválasztásában, figyelembe véve a következményes rövid távú memóriazavart, koncentrációképesség-romlást és figyelemzavart, a fokozott baleseti kockázatot, szédülékenységet<sup>22</sup>. Az altatók alkalmazásával az éjszakát kedvezően tudjuk befolyásolni, viszont a másnapot nehezítő panaszokat „mesterségesen” fenntarthatjuk. Megfelelő módszerrel (speciális autóvezetési teszt, Ohanlom, 1984) mérhető a gépjárművezetésre gyakorolt negatív hatás, a közlekedési balesetek számának emelkedése<sup>41, 42</sup>. A háztartási balesetek kérdése is ide tartozik, gondoljunk csak az időskori altatóhasználat melletti csonttörések kérdésére<sup>43, 44</sup>.

A benzodiazepinagonista gyógyszerek (Zaleplone, Zolpidem, Zopiclone) akut kognitív másnapi mellékhatásai jóval gyakoribbak<sup>37</sup>. Zolpidem használata mellett a traumás szövődmények arányát magasabbnak találták (sarokcsonttörés, traumás koponyasérülés)<sup>44</sup>.

#### *Rövid hatású altatók alkalmazása*

A betegek számára az elalvási nehezítettség a leginkább zavaró, a legkevésbé tolerálható. A rövid hatású altatók pontosan ezt, az ébrenlétből az alvásba történő átmenetet segítik. Mind a klasszikus benzodiazepincsoportban, mind a Z-szerek között találunk rövid hatású szert. A Midazolam régóta elérhető, azonban a hatóanyagcsoportra jellemző tulajdonságai, mellékhatásai alapján nem tekinthető korszerű készítménynek. Leírták az úgynevezett vákuumhatást<sup>45</sup>, amikor a gyógyszer szint lecsengését követően gyakran jelentkeznek felébredések, mivel az altatóhatás csökkenése egybeesik az első alvásciklus felszálló, felületessé váló részével. Zaleplon esetében hasonló adatok nincsenek.

#### *Intermittáló kezelés*

Az insomniás panaszok napról napra változhatnak, emiatt nem feltétlenül szükséges a rendszeres altatóhasználat. Fontos továbbá annak ismerete, hogy a rendszeres és hosszabb távú szedéssel párhuzamosan a nemkívánatos mellékhatások esélye is növekedik.

Ennek csökkentésére benzodiazepin és benzodiazepinagonista szerek esetén alkalmazható a szükség szerinti adagolás<sup>46</sup>: csak akkor nyúlunk altatóhoz, ha tudjuk, hogy másnap teljesíteni kell, ezért pihentetőbb alvásra van szükségünk.

#### *Az alkalmazhatóság időablaka*

Az insomniát okozott nappali panaszokat nem szabad felcserélni az altató miatt kielégítő éjszakai alvásért cserébe a másnapi kedvezőtlen mellékhatásokkal. A legtöbb hipnotikum – mind a benzodiazepin, mind pedig a Z-szerek legtöbb képviselője – a megfelelő alvás biztosításán túl a nappali kognitív funkciókat kedvezőtlenül befolyásolja.

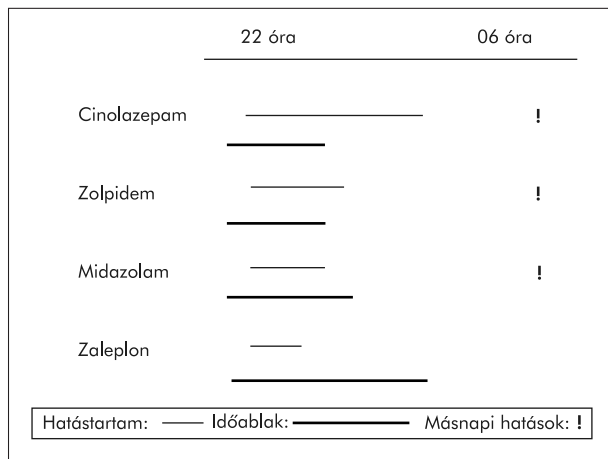
Ha az altatók hatástartamát és reziduális hatásait összevetjük, elméleti megfontolások alapján egy harmadik fontos szempont vezethető be. Ez az alkalmazhatóság időablaka: melyik az az időintervallum, amikor a várható lefekvés és a tervezett felkelés ismeretében a másnapi káros hatások minimalizálása mellett bevehetjük az altatót, és melyik az az időpont, ami után már nem ajánlatos gyógyszerhez nyúlni az adott éjszaka. Fontos erre felhívni a betegek figyelmét, hiszen a másnapi kognitív érintettség balesetek kialakulásához vezethet (jogi következményeket is maga után vonva).

Attól függően, hogy milyen a hatástartam (felezési idő), különböző módon alakul ki másnap reziduális hatás. Az alkalmazhatóság időablaka fordítottan aránylik a hatástartamhoz. Minél hosszabb hatású szert adunk a páciensnek, annál előbbre tolódik az alkalmazhatósági periódus vége, és fordítva, minél rövidebb a hatástartam, annál nagyobb a beteg szabadsága a gyógyszerbevitel időpontját illetően (**1. ábra**).

#### *A diagnózisrevízió szerepe a kezelésben*

Krónikus insomniát esetén az egyik legfontosabb teendő a terápia nem megfelelő hatásossága esetén a diagnózis revíziója. Sajnos számtalanszor találkozunk azzal a gyakorlattal, hogy a különféle altatók, nyugtatók, hangulatjavítók folyamatos váltogatásra, cserélgetésre kerülnek anélkül, hogy átgondolnánk a beteg panaszainak lehetséges okait. A nem megfelelő terápiás válasz esetén ajánlott a panaszok hátterének ismételt feltérképezése, amiben az alváslaboratóriumok műszeres diagnosztika révén segíthetnek.





**1. ábra.** Hatástartam – időablak – másnap hatások összefüggése

Az insomniák kezelése összetett – oki kezelés, alváshigiéné, magatartás-módosítás és gyógyszeres kezelés együttese –, nagy türelmet, kitartást igényel mind a páciens, mind a kezelőorvos részéről.

#### Oki terápia melletti altatóhasználat

A legfőbb alapelv – az oki kezelés – sok esetben nem kivitelezhető, illetve nem mindig elégséges. Organikus eredetű insomnia esetén is előfordulhat, hogy az évek során további folyamatok jelennek meg, és ezek megoldása önmagában elégtelen a hatásos terápiához. Ilyenkor gyógyszeres és egyéb kiegészítőkre van szükség. Ismertek például az alvási apnoe betegség és az insomnia összefüggései, a prevalencia egyes vizsgálatok szerint 39–58%<sup>47</sup>,

gyakran szükséges lehet a légszínterápia mellett megfelelő altató alkalmazása is.

Bár a különböző irányelvek számos ponton eltérnek egymástól, ez nem jelent kibékíthetetlen ellentmondást. Az insomnia kezelése az alvásmedicinán belül is nagy kihívást jelent. A terápia legyen mindig egyénre szabott; gyakori kontroll mellett kell megtalálni a megoldást, amihez elengedhetetlen a páciens együttműködése, kitartása, a kognitív viselkedésterápia rendszeres végzése.

## Megbeszélés

Az insomnia jelentős életminőség-romlással, a kognitív és szomatikus teljesítmény csökkenésével járó, jelentős korlátozottságot okozó állapot. Felismerésével, időben megkezdett kezelésével a panaszok és következmények visszafordíthatók.

Számos betegség következtében kialakulhat insomnia; javasolt minden insomniát komorbid eredetűnek tekinteni, amíg kikérdezéssel, szükség esetén alvási diagnosztikai és egyéb vizsgálatokkal meg nem bizonyosodunk az ellenkezőjéről.

Insomniabetegség kezelésére az ajánlások szerint elsődleges a kognitív viselkedésterápia, aminek elérhetetlensége esetén gyógyszeres terápia választható. Természetesen a kognitív viselkedésterápiát kombinálhatjuk gyógyszeres rásegítéssel, amihez mind a benzodiazepin, mind a benzodiazepinagonisták használhatók. Az esetleges komorbid állapotok feltérképezésében és megfelelő kezelésében, valamint a terápiánkra nem megfelelően reagáló esetekben az alvásmedicina-centrumok diagnosztikai háttére nyújthat segítséget.

## IRODALOM

1. *Calem M, Bisla J, Begum A, Dewer M, Bebbington PE, Brugha T, et al.* Increased prevalence of insomnia and changes in hypnotic use in England over 15 years: analysis of the 1993, 2000 and 2007 national psychiatric morbidity surveys. *Sleep* 2012;35:377-84. <https://doi.org/10.5665/sleep.1700>
2. *Leger D, Guilleminault C, Dreyfus JP, Delahaye C, Pailard M.* Prevalence of insomnia in a survey of 12 778 adults in France. *J Sleep Res* 2000;9:35-42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2000.00178.x>
3. *Novak M, Mucsi I, Shapiro CM, Rethelyi J, Kopp MS.* Increased utilization of health services by insomniacs - an epidemiological perspective. *J Psychosom Res* 2004;56:527-36. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.02.007>
4. ICSD-3 (International Classification of Sleep ICSD-3 Disorders). American Association of Sleep Medicine, Dartmouth, Illinois, 2014.
5. *Saddichha S.* Diagnosis and treatment of chronic insomnia. *Ann Indian Acad Neurol* 2010;13:94-102. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.64628>
6. ICD-11 (draft): <https://icd.who.int/dev11/l-m/en>
7. *Fawcett J.* The morbidity and mortality of clinical depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1993;8:217-20. <https://doi.org/10.1097/00004850-199300840-00002>
8. *Osorio RS, Pirraglia E, Agüera-Ortiz LF, During EH, Sacks H, Ayappa I, et al.* Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:559-62. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03288.x>
9. *Buyssse DJ.* Insomnia JAMA 2013;309:706-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.193>



10. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolec GL, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
11. Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales. New York: Springer; 2012. <https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9893-4>
12. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res* 2000;48:555-60. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00095-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00095-7)
13. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.
14. Riemann D, Perlis ML. The treatments of chronic insomnia: a review of benzodiazepine receptor agonists and psychological and behavioral therapies. *Sleep Med Rev* 2009;13:205-14. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.06.001>
15. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10:541-53.
16. Okajima I, Komada Y, Inoue Y. A meta-analysis on the treatment effectiveness of cognitive behavioral therapy for primary insomnia. *Sleep Biol Rhythms* 2011;9:24-34. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2010.00481.x>
17. Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep* 2006;29:1415-9. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.11.1415>
18. Perczéné Forintos D, Mórotz K. Kognitív viselkedésterápia. Budapest: Medicina; 2010.
19. Bootzin R. Stimulus control treatment for insomnia. *Proc Am Psychol Assoc* 1972;7:395-6.
20. Vermeeren A. Residual Effects of Hypnotics. *CNS Drugs* 2004;18:297-328. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418050-00003>
21. Dündar Y, Dodd S, Strobl J, Boland A, Diskson R, Walley T. Comparative efficacy of newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004;19:305-22. <https://doi.org/10.1002/hup.594>
22. Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community pharmacists in Germany. *Ger Med Sci* 2013;11:doc10. <http://dx.doi.org/doi:10.3205/000178>
23. Matheson E, Hainer BL. Insomnia: Pharmacologic Therapy. *Am Fam Physician* 2017;96:29-35.
24. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017;13:307-49. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>
25. Riemann D, Nissen C. Sleep and psychotropic drugs. In: Morin CM, Morin CA. Espie (eds) *Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders*. Oxford University Press, Oxford, 2012:190-222. <https://doi.org/10.1093/oxfordhob/9780195376203.013.0011>
26. Winkler A, Auer C, Doering BK, Rief W. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs* 2014;28:799-816. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0198-7>
27. Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc* 2012;52:e210-19. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2012.12051>
28. Monti JM, Monti D. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev* 2004 8:133-48. [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(02\)00158-2](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(02)00158-2)
29. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med* 2016;22:13-7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.04.003>
30. Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2015;24:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.12.003>
31. Ni X, Shergis JL, Guo X, Zhang AL, Li Y, Lu C, et al. Updated clinical evidence of Chinese herbal medicine for insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med* 2015;16:1462-81. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.012>
32. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009178. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009178.pub3>
33. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shoshan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005;9:41-50. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.06.004>
34. Liu J, Wang LN. Ramelteon in the treatment of chronic insomnia: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012;66:867-73. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2012.02987.x>
35. Belanger L, Vallieres A, Ivers H, Moreau V, Lavigne G, Morin CM. Meta-analysis of sleep changes in control groups of insomnia treatment trials. *J Sleep Res* 2007;16:77-84. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2007.00566.x>
36. Winkler A, Rief W. Effect of placebo conditions on polysomnographic parameters in primary insomnia: a meta-analysis. *Sleep* 2015;38:925-31. <https://doi.org/10.5665/sleep.4742>
37. Stranks EK, Crowe SF. The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2014;36:691-700. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.928268>
38. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health* 1993;83:1300-4. <https://doi.org/10.2105/AJPH.83.9.1300>
39. Bain KT. Management of chronic insomnia in elderly persons. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:168-92. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2006.06.006>
40. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther.* 2016;38:2340-72. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.010>
41. Verster JC, Veldhuijzen DS, Patat A, Olivier B, Volkerts ER. Hypnotics and driving safety: meta-analyses of randomized controlled trials applying the on-the-road driving test. *Curr Drug Saf* 2006;1:63-71. <https://doi.org/10.2174/157488606775252674>
42. Verster JC, Veldhuijzen DS, Volkerts E. Residual effects of

- sleep medication on driving ability. *Sleep Med Rev* 2004;8:309-25.  
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.02.001>
43. Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1429-40.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-015-1955-3>
  44. Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risks of fall-related injury. *Sleep* 2016;39:1009-14.  
<https://doi.org/10.5665/sleep.5742>
  45. Köves P, Halász P. A benzodiazepin altatók alkalmazásának farmakokinetikai és klinikofarmakológiai szempontjai. *Gyógyszereink* 1992;42:242-51.
  46. Parrino L, Smerieri A, Giglia F, Milioli G, De Paolis F, Terzano MG. Polysomnographic study of intermittent zolpidem treatment in primary sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropsychopharmacol* 2008;31:40-50.  
<https://doi.org/10.1097/wnf.0b013e3180674e0e>
  47. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med* 2010;6:196-204.

# IS STROKE INDEED A “MONDAY MORNING DISEASE”?

András FOLYOVICH<sup>1</sup>, Anna BÉRES-MOLNÁR K<sup>1</sup>, Judit GIMESI-ORSZÁGH<sup>2</sup>, Lajos KATONA<sup>2</sup>,  
Dávid BICZÓ<sup>3</sup>, Károly VÖRÖS<sup>4</sup>, Gábor GÓBL<sup>5</sup>, András AJTAY<sup>6</sup>, Dániel BERECKZI<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Stroke Center, Szent János Hospital, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Analysis and Informatics, Division of Strategic Analysis,  
National Health Insurance Fund Administration of Hungary, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>DRK Hospital Neuwied, Neuwied, Germany

<sup>4</sup>Department and Clinic of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Science, Szent István University, Budapest,  
Hungary

<sup>5</sup>Hungarian National Ambulance Services, Budapest, Hungary

<sup>6</sup>Department of Neurology, Semmelweis University, Budapest, Hungary



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0161> [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A STROKE VALÓBAN HÉTFŐ REGGELI BETEGSÉG?

Folyovich A, MD; Béres-Molnár KA, MD;  
Gimesi-Országh J, MD; Katona L, MD; Biczó D, MD;  
Vörös K, MD; Góbl G, MD; Ajtay A, MD;  
Bereczki D, MD, PhD, DSc, FESO

**Ideggyogy Sz 2018;71(5–6):161–168.**

**Introduction** – The therapeutic time window of acute stroke is short. Decision on the use of intravenous thrombolysis is based on well-defined criteria. Any delay in the transport to a designated stroke centre decreases the odds of therapeutic success. In Hungary, the admission rate of stroke patients peaks on Monday, the number gradually decreasing by the end of the week. This phenomenon has long been suggested to be due to the lack of emergency care approach. According to the literature, however, returning to work following a holiday is a risk factor for acute stroke. A similar phenomenon is well-known in veterinary medicine, a condition in horses referred to as ‘Monday morning disease’. In our study, we analysed the distribution of admissions due to acute stroke by the day of the week in 4 independent data sources.

**Patients and methods** – The number of patients admitted to the Szent János Hospital, Budapest, Hungary with stroke and that of emergency ambulance transports in the whole city of Budapest due to acute stroke were analysed in the period between January 1 and March 31, 2009. The distribution of thrombolytic interventions reflecting hospitalizations for hyperacute stroke was analysed based on data of the Szent János Hospital in 2009–2012, and on national data from 2006–2012. Descriptive statistics was used to present the data. The variation between daily admission was compared by chi-square test.

**Bevezetés** – Az akut ischaemiás stroke terápiás időablaka rövid. A szöveti rekombináns plazminogénaktivátorral (rt-PA) történő thrombolysisról születő döntés a betegek szigorú szabályok szerinti kiválasztásán alapul. A betegnek a lehető leggyorsabban stroke-centrumba kell érkeznie. A késlekedés az eredményes kezelés esélyeit csökkenti. Magyarországon a hétfői stroke-beteg-felvételek száma kiemelkedően magas, majd hétvégéig egyenletesen csökken. Korábban ennek okaként a sürgősségi szemlélet hiányát feltételezték. Irodalmi adatok szerint azonban az akut stroke fellépésében a pihenést követő munkába állás kedvezőtlen hatású. Ezt a jelenséget az állatorvosi szakirodalom a lovaknál „monday morning disease”-ként ismeri. Vizsgálatunkban az akut stroke miatti felvételeknek a hét napjai szerinti megoszlását elemeztük négy független adatforrásból.

**Betegek és módszer** – A 2009. január 1. – március 31. közötti időszakban elemeztük a Szent János Kórházba stroke miatt beutalt betegeket, illetve a budapesti akut stroke miatti sürgősségi mentőszállítások számát. Kiemelten vizsgáltuk a thrombolysisek megoszlását a Szent János kórházi 2009–2012. évi és a 2006–2012. évi országos adatok alapján. Leíró statisztikai elemzéssel mutatjuk be az adatokat. Az egyes napok közötti felvételek összehasonlítására  $\chi^2$ -tesztet alkalmaztunk.

Correspondent: Prof. dr. Dániel BERECKZI, Department of Neurology, Semmelweis University; 1083 Budapest, Balassa u. 6. Telephone: +36 1 210 0337, fax: +36 1 210 1368, e-mail: bereczki.daniel@med.semmelweis-univ.hu

Érkezett: 2017. december 27. Elfogadva: 2018. február 23.

**Results** – The proportion of daily admission of stroke patients admitted to the Szent János Hospital was the highest at the beginning of the week (18% on Monday, and 21% on Tuesday) and the lowest on the weekend (9% and 9% on Saturday and Sunday, respectively). The distribution of ambulance transports in Budapest due to acute stroke tended to be similar (15% and 15% on Monday and Tuesday, whereas 13% and 12% on Saturday and Sunday, respectively) on different days of the week. No such Monday peak could be observed in a single centre regarding thrombolytic interventions: 18% and 19% of the total of 80 thrombolytic interventions in the Szent János Hospital were performed on Monday and Sunday, respectively. At the national level the higher Monday rate is obvious: during a 7-year period 16.0%, 12.7%, and 13.5% of all thrombolytic interventions in Hungary were performed on Monday, Saturday and Sunday, respectively.

**Conclusion** – Monday preference of stroke is not exclusively caused by the lack of emergency care approach, and the phenomenon is not consistent at the individual hospital level in cases undergoing thrombolysis.

**Keywords:** acute stroke, temporal distribution, thrombolysis, Monday morning disease, health education activity

**Eredmények** – A Szent János Kórházba nem thrombolysis indikációval érkező stroke-betegek száma a hét elején nagyobb (hétfő 18%, kedd 21%), a hét végén kisebb (szombat–vasárnap 9-9%). A budapesti akut stroke miatti mentőszállítások tendenciája a hét különböző napjain hasonló (hétfő és kedd 15-15%, szombat: 13%, vasárnap 12%). A thrombolysisek vonatkozásában egy adott osztály szintjén hétfői csúcs nem feltétlenül tapasztalható: a Szent János Kórházban a 80 thrombolysis 18%-a hétfőn, 19%-a vasárnap történt. Országos szinten azonban a hétfői magasabb érték egyértelmű: thrombolysisekre 2006–2012 között Magyarországon 16,0%-ban hétfőn, 12,7%-ban szombaton és 13,5%-ban vasárnap került sor.

**Következtetés** – A stroke miatti felvételek hétfői halmozódását nem kizárólag a sürgősségi szemlélet hiánya okozza, és a jelenség a thrombolysisre kerülő esetekben egy adott kórházi osztály szintjén nem feltétlenül tapasztalható.

**Kulcsszavak:** akut stroke, időbeni megoszlás, thrombolysis, „monday morning disease”, egészségügyi felvilágosító tevékenység

The high prevalence of cerebrovascular diseases is well-known, being the most frequent neurological condition over 50 years of age. Stroke is the third leading cause of death and represents the leading cause of permanent disability. Stroke morbidity and mortality measures are higher in Hungary compared to Western countries<sup>1</sup>.

The most rigorous evidence-based guidelines consider the use of tissue recombinant plasminogen activator (rtPA) as an effective treatment in acute ischaemic stroke. Decision making on the use of this therapy is based on strict patient selection along the criteria of evidence-based guidelines. The maximum time allowed to be elapsed from the precisely-known onset of symptoms until the initiation of this therapy was formerly defined in the inclusion criteria as 3 hours and currently as 4.5 hours. This period is known as the therapeutic time window. Thrombolytic therapy is safe and effective; however, it requires highly organized and continuously available institutional background. The interventions are often performed out of regular working hours, which requires full logistic support. All novel data that may enable to predict the extent of the burden these requirements place on the health-care system are of direct practical benefit. It has been previously proposed that temporal factors can

be observed in the onset of acute stroke. With regard to seasonal distribution, winter and spring exhibit accumulation, with monthly analyses providing even more detailed patterns<sup>2-6</sup>. The day-of-week variation, *i.e.*, the deleterious effect of the beginning of the week on the development of cerebrovascular events, is especially exciting<sup>3, 7-12</sup>. This may be also influenced by the phenomenon previously considered to be of key importance that patients undergoing a cerebrovascular event on the weekend often seek medical help only on Monday<sup>13</sup>. Despite these, we hypothesised that, in addition to the insufficient health awareness of the population, other factors may be responsible for the extremely high incidence of admissions due to stroke at the beginning of the working week.

*The risk of returning to work on Monday is long-known in veterinary medicine. This is called the ‘holiday disease’ or ‘Monday morning disease’ of horses.* Exertional rhabdomyolysis represents the most common myopathy in horses, a condition often developing in (predominantly draft) horses that resume exercise following 2-3 days off. The first day after a holiday carries the highest risk (that is where the name comes from) in case the animal is forced to resume vigorous work without any gradual increase of exercise and burden. The first

intense physical activity is a stressor that affects the endocrine system and increases the production of hormones facilitating carbohydrate metabolism, primarily that of glucocorticoids. All these, in addition to a carbohydrate-rich diet even during a rest period, collectively raise the levels of glucose and lactate in the blood, whereas since the circulation cannot keep up with the sudden increase of muscle exercise the metabolism of glucose required for energy production can only reach the level of anaerobic oxidation. Though there is of course no pathological association between this equine disease and human acute stroke, the similarity in factors that play roles in their appearance on the first working day is apparent: a sudden physical (in humans with additional pronounced psychic) load following a rest period, and a high-carbohydrate and high-calorie diet during the leisure time of the weekend (which is supplemented in humans with excessive or sometimes abusive amount of alcohol consumption and in particular cases with illicit drug abuse).

This study was based on a prior work of *Bereczki* and *Ajtay*<sup>13</sup> on administrative data from Hungary in the period of 1998-2008: according to available nationwide data from the database of the National Health Insurance Fund (NHIF) of Hungary, 24% of hospital admissions due to cerebral infarctions occurred on Mondays, whereas only 8% on Saturdays, and 6% on Sundays. To test if the higher Monday rate of admissions for acute stroke is consistent, we analysed the day-of-the-week distribution of acute stroke cases in 4 independent databases. For short-term analyses, admissions in a 3-month period for all strokes to a single hospital, and emergency transports for acute stroke in the capital city of Hungary in the same 3-month period were evaluated. For the long-term, the number of thrombolysis in a single hospital in a 4-year period and the number of thrombolysis cases reimbursed at a national level in a 7-year period were considered.

## Patients and methods

In the current study, we evaluated 4 data sources. First, available data about the temporal distribution of hospital admissions with acute stroke in the period between January 1 and March 31, 2009 were extracted from admission records of the Department of Neurology and Stroke Center of the Szent János Hospital, Budapest, Hungary. This stroke center admits patients 7 days a week, 24 hours a day. Second, the number of emergency ambulance transports in the region of Budapest with acute stroke cases has been analysed based on data pro-

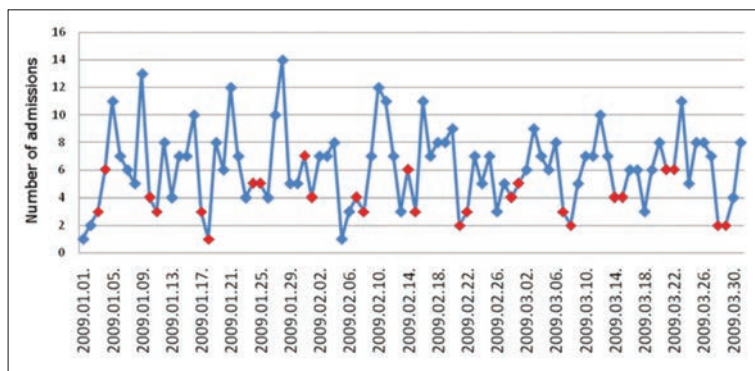
vided by the Hungarian National Ambulance Services for the same 3-month period. Third, the day-of-the-week distribution of thrombolytic interventions were analysed, considering thrombolysis as the most reliable indicator of an acute stroke event, since in such case the maximum 3 or 4.5 hour duration of the disease is apparent. For this purpose, on one hand we used data from the Szent János Hospital for a 4-year period of 2009-2012. On the other hand, the NHIF provided an anonymous dataset of the reimbursed national thrombolysis events for the 7-year period from 2006 to 2012. Thrombolytic events in men and women were also analysed separately, hypothesizing that the social engagement or the lifestyle during the weekend may differ between male and female patients.

## Results

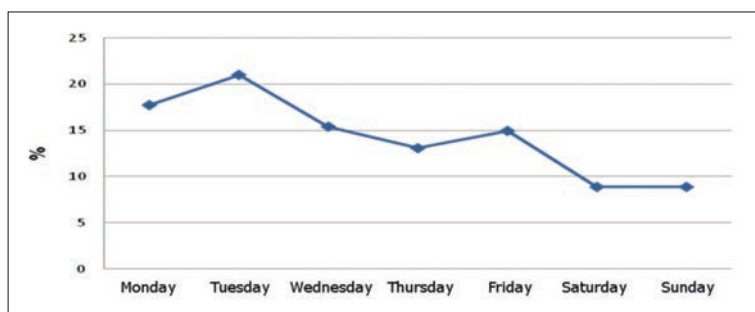
The distribution of stroke patient admissions in the Department of Neurology and Stroke Unit of the Szent János Hospital is given in **Figure 1.A–B**. Though the frequency of emergency ambulance transports due to acute stroke (**Figure 2.A–B**) was somewhat lower on the weekends compared to working days (the busiest day appeared to be Thursday with 17%), only as small as 2.5% difference could be detected between the highest and the lowest percent values. Our Department joined the thrombolysis-providing 7/24 service system as of January 1, 2009. Based on the total of 80 interventions performed during the 4 years, the days of the week demonstrated a remarkably more balanced distribution as compared with that in case of overall stroke admissions. A total of 17.5% of the interventions were performed on Mondays, slightly more than half of this on Saturdays (10%), whereas Sunday appeared to be the ‘strongest’ day of the week (19%). The trough was at the middle of the week, *i.e.*, Wednesday (6%) (**Figure 3**).

With our own results in hand, we applied for access to anonymized national hospital reimbursement data for thrombolysis. A total of 6182 intravenous thrombolytic interventions were reimbursed in Hungary between January 1, 2006 and December 31, 2012. This is a minority of all strokes, as those with hemorrhagic strokes (about 15% of all strokes) and who are not eligible for thrombolysis (80% or more of those with ischemic stroke) are not included in this group. In line with the expectations, the majority of these interventions (989) were performed on Mondays, with the frequency gradually decreasing on the consecutive days till weekend. The lowest frequency, however, was observed on





**Figure 1.A.** The distribution of patient admissions due to stroke in the Department of Neurology and Stroke Unit of the Szent János Hospital on a daily basis between January 1 and March 31, 2009. (Red squares indicate weekends)



**Figure 1.B.** The day-of-week distribution of patient admissions due to stroke in the Department of Neurology and Stroke Unit of the Szent János Hospital between January 1 and March 31, 2009

Monday: 38 (17%); Tuesday: 45 (21%); Wednesday: 33 (15%); Thursday: 28 (13%); Friday: 32 (15%); Saturday: 19 (9%); Sunday: 19 (9%)

Saturday (784) and not on Sunday (834). The variation between daily admissions is highly significant if all 7 days of the week are considered (chi-square test,  $p < 0.0001$ ) and there is some difference if only the 5 weekdays are considered ( $p = 0.012$ ). The analysis was also performed for each gender separately. The number of treated male and female patients were 3548 (57.4%) and 2634 (42.6%), respectively. Although the tendency was generally similar in both genders, the higher frequency on Sunday compared to Saturday was predominantly characteristic to female patients, essentially independently of age. The effect of age was evaluated by comparing patients below 65 years of age (presumably ‘active employees’) and above 65. In this respect, the difference between the two genders was remarkable: 38% of female versus 48% of male patients were below 65. We found no remarkable difference between the age-groups of predominantly active employees and that of pensioners (**Figure 4.A–D**).

## Discussion

Most studies report higher rates of onset of acute cardiovascular events, myocardial infarction, and sudden cardiac death on Mondays. The Monday predominance of sudden cardiac death was independent of age, gender, cardiac risk factors, prior cardiac medication, and the features of infarction. The incidence of myocardial infarction was lowest on the weekend, especially on Saturday<sup>14</sup>. Data regarding the frequency distribution of acute myocardial infarction are also available in Hungary, demonstrating a similar accumulation of events on Monday<sup>7</sup>. Considerably less data are available regarding stroke; however, this condition has also been associated with an accumulation of events at the beginning of the week<sup>3–14</sup>.

The Monday increase in the frequency of coronary events is generally only mild, but it is more remarkable in cases with fatal outcome<sup>15</sup>. Some authors found no differences between the days of the week<sup>16, 17</sup>; furthermore, others reported a weekend accumulation<sup>18, 19</sup>. Evans found a significant increase in the occurrence of cardiac death on Saturday and Sunday among male patients below 65 years of age<sup>20</sup>.

The accumulation of cardiovascular events on Monday is not uniform in different subgroups of patients. Examining the frequency in each gender separately, Barnett found Monday excess to be more pronounced in male patients<sup>16</sup>. Wang et al. found a higher incidence of stroke and in particular cerebral infarction among men on Monday, whereas the incidence of haemorrhagic stroke on Monday was higher in women. In contrast, women were more likely to develop an acute ischemic stroke on the weekend<sup>4</sup>. Jakovljević did not observe any significant difference in the weekly fluctuation between the genders<sup>21</sup>.

The results of the nationwide high subject number dataset therefore confirms our view: although the largest number of thrombolytic interventions are performed on Monday, the stressor effect of this day predominantly affects male patients. On the other hand, female patients are more prone to have stroke as early as on Sunday, presumably indicating that weekend family events may represent at least a similar psychic burden for them – independently of their positive or negative content – than Monday poses on men.

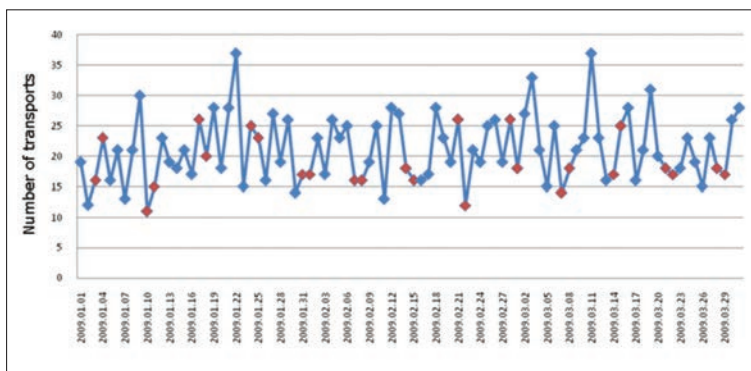
In the analyses of different age groups, some authors found the difference between days to be the most remarkable in patients below 50 or 60 years old, or in case of ischaemic stroke between 60 and 74 years of age<sup>2, 21</sup>.

Apart from the age characteristics, the observation of the peak of cardiovascular events to be on the first working day after the weekend logically indicates the pathogenic role of resuming to work. Though *Spielberg* observed a Monday increase among pensioners as well, its level was ‘only’ 19% compared to the 24% found among employees<sup>14</sup>.

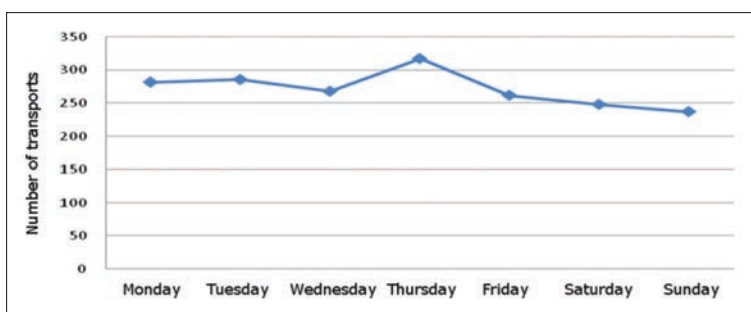
In Scotland, Evans found a significantly higher mortality of coronary origin on Monday; however, subgroup analysis revealed that this could only be detected in patients with no previous admission to hospital<sup>20</sup>. Evans also pointed out that the increase in the incidence of cardiovascular mortality at the beginning of the week is also notable because the incidence of death of non-vascular origin were the highest on Thursday, Friday and especially on Saturday. A highly significant accumulation of emergency admissions were found for non-dependent alcohol abuse on Friday, Saturday, and Sunday<sup>20</sup>.

Jakovljević observed the Monday preference of vascular events among patients above 60 years of age with lower social status and low-income conditions. No variation was detected in patients with higher socioeconomic status<sup>21</sup>.

The comparison of our local data with previous nationwide results<sup>13</sup> was considered relevant as in our department the rate of emergency admissions was 87%, suggesting that the arrival of patients was predominantly influenced by the decision of the ambulance or emergency care service (as well as the propensity of the population to seek medical help). The only difference between our local hospital results for all stroke admissions and the nationwide data was that, in our case, the admission rate on Tuesday was slightly higher than that on Monday (21% versus 18%), whereas the frequency of admissions on Saturday and Sunday was ‘only’ about half of that

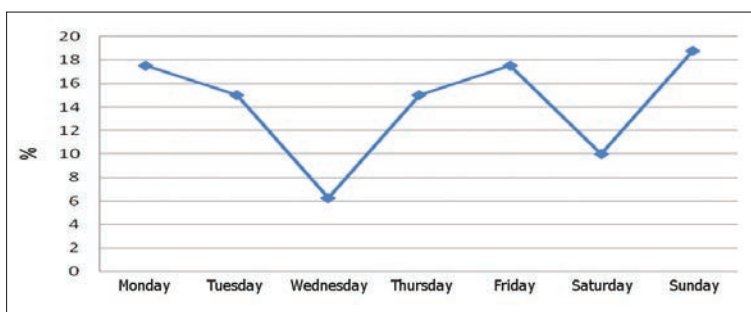


**Figure 2.A.** The daily distribution of emergency ambulance transports due to acute stroke between January 1 and March 31, 2009, in Budapest city, Hungary. (Red squares indicate weekends)



**Figure 2.B.** The day-of-week distribution of emergency ambulance transports due to acute stroke between January 1 and March 31, 2009, in Budapest city, Hungary

Monday: 282 (15%); Tuesday: 286 (15%); Wednesday: 268 (14%); Thursday: 318 (17%); Friday: 262 (14%); Saturday: 248 (13%); Sunday: 237 (12%)

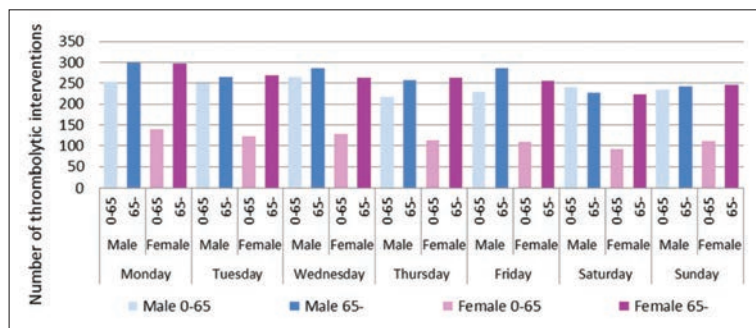


**Figure 3.** The day-of-week distribution of thrombolytic interventions performed due to acute ischemic stroke in the Department of Neurology and Stroke Unit of the Szent János Hospital between 2009 and 2012 (%)

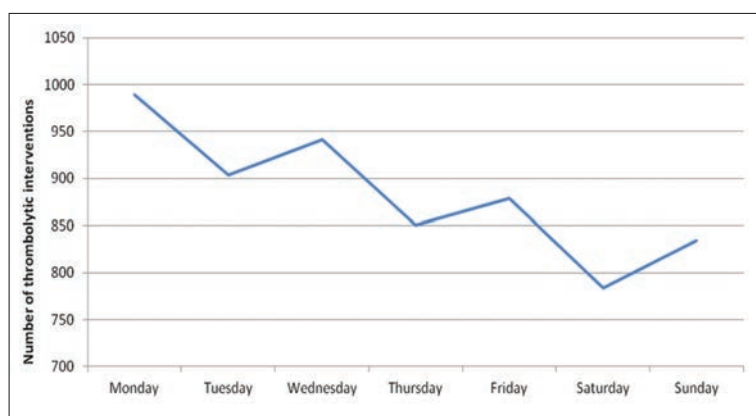
Monday: 17.5%; Tuesday: 15%; Wednesday: 6%; Thursday: 15%; Friday: 17.5%; Saturday: 10%; Sunday: 19%

at the beginning of the week (9% and 9%, respectively).

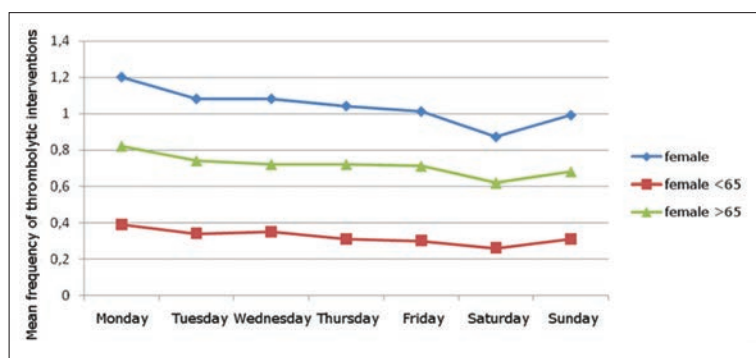
Based on all these data, it is reasonable to presume the pathogenic role of psychic stress due to resuming labour on Monday, which is preceded by



**Figure 4.A.** The day-of-week distribution of reimbursed thrombolytic interventions performed due to acute ischemic stroke in Hungary between 2006 and 2012, stratified by age and gender



**Figure 4.B.** The day-of-week distribution of reimbursed thrombolytic interventions performed due to acute ischaemic stroke in Hungary between 2006 and 2012



**Figure 4.C.** The mean daily frequency of thrombolytic interventions performed in Hungary between 2006 and 2012 in female patients

a weekend with recreation, rest, and in some occasions with excessive amount of food intake with high-calorie diet, accompanied by significant alcohol or in particular cases by illicit substance abuse<sup>4, 15</sup>.

The effect of stress due to returning to work after resting manifests in perceivable physiological alterations. These alterations occur in other mornings

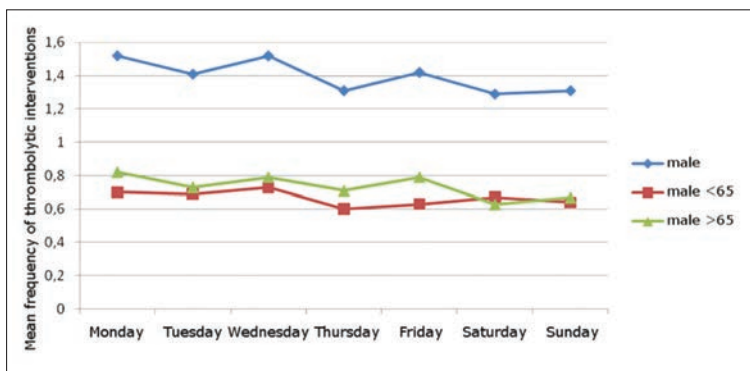
anyway<sup>22–24</sup>; however, they are presumed to be more pronounced on days that follow the weekend. The increase of blood pressure on these days is well known. A study of Yamanaka et al. described higher blood pressure values in the examined persons on Monday morning compared to other days, with an average increase of 5 mmHg<sup>25</sup>. In the morning, the period of day with the highest incidence of cardiac infarction, sudden cardiac death, and stroke, increases in heart rate, coronary resistance and platelet activity can be detected<sup>26, 27</sup>. Stress exerted by returning to work after weekend rest days provokes hemodynamic alterations. Physical and emotional strains evoke identical physiological changes. There is a detectable transient increase in the risk of plaque rupture and thrombosis, as well a transient decrease in the ventricular fibrillation threshold<sup>28</sup>. Forty-eight percent of patients participating in the MILIS study reported a factor that provoked the occurrence of myocardial infarction (*i.e.*, trigger), whereas 13% reported the presence of a combination of two or more triggers. Emotional stress, moderate physical activity, vigorous physical activity, and sleep deprivation were detectable in 18%, 14%, 9%, and 8% of the cases, respectively<sup>29</sup>. And these factors are even more concentrated on the returning to work day after weekend than on any other days. The role of occupational stress is confirmed by the corresponding results of the SHEEP and ONSET studies, with high tension deadlines leading to six- and sevenfold elevations in the relative risk of myocardial infarction in the preceding 24 hours, respectively<sup>30–32</sup>. Different ratios were detected in male and female patients, with the relative risk being 3.8 in female as opposed to 1.5 in male patients<sup>32</sup>. The different social roles of man and women may be reflected by the slightly different distribution of stroke between genders. Some authors propose that working days and weekend represent fundamentally different types of psychophysiological stress, which may explain the difference between the two periods in the incidence of stroke<sup>4, 8</sup>. The weekly variation appears to diminish with aging, a phenomenon that can be explained by



the different lifestyle of younger and elderly population. The reason for the detectable however slighter elevation of cardiovascular risk in the beginning of the week among pensioners might be that these people still participate in social life and weekend may bring about a different lifestyle for them as well. These types of subgroup analyses were not performed in our current study, as no nationwide data were available for this purpose, and the subject number available in the registry of the Szent János Hospital were considered to be insufficient.

Binge eating is among the most characteristic features of weekends. Its role as a cardiovascular risk factor is confirmed by its presence in 7% of patients participating in the MILIS study. A four-fold relative risk elevation was observed in the first hour following an episode of eating an excessive amount of food. Extremely high-fat meals may elicit a prothrombotic response in the body; furthermore, they can inhibit vascular reactivity, elevate the heart rate and increase the levels of circulating catecholamines. The latter can be observed especially after consuming high-carbohydrate meal<sup>29</sup>. The use of illicit drugs is a potential concomitant of weekends in certain subgroups of the population. The role of drug abuse as a vascular risk factor is well-known<sup>33</sup>.

We conclude that the higher rate of acute stroke on Mondays is obvious as confirmed by the 7-year distribution of over 6100 thrombolysis cases in Hungary. However, at the individual hospital level the distribution of thrombolytic interventions does not necessarily mirror accurately the remarkable day-of-the-week variation that can be observed in the total number of all cerebrovascular admissions even in a stroke unit providing predominantly emergency care. One reason for this could be the



**Figure 4.D.** The mean daily frequency of thrombolytic interventions performed in Hungary between 2006 and 2012 in male patients

small number of interventions in the individual center analyzed in this study. However, the difference in the weekend-weekday admission pattern between all strokes and thrombolized cases can be observed at the national level as well. Namely, in well-informed populations, once lay people recognize a 'truly acute' stroke patient, they call the ambulance irrespective of the day of the week. This may explain that the large difference between weekends and weekdays observed for all stroke admissions diminishes if only thrombolized cases are analyzed. We estimate that at least two thirds of stroke patients eligible for thrombolysis still do not recognize the significance of urgent care. This highlights the exceptional importance of public education activity and media campaigns.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The data used for the analyses (number of thrombolytic treatments performed), as a basis for the paper, were supplied by the Division of Strategic Analysis of the National Health Insurance Fund within the frame of reuse of public information.

DB and AA were supported by the National Brain Research Program of the Government of Hungary, No. KTIA-NAP-13-2013-001.

## REFERENCES

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125(1):e2-e220.
2. Tsementzis SA, Kennet RP, Hitchcock ER, Gill JS, Beevers DG. Seasonal variation of cerebrovascular diseases. *Acta Neurochir (Wien)* 1991;111:80-3. <https://doi.org/10.1007/BF01400492>
3. Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kase CS, Brand FN, McGuirk JM, D'Agostino RB, et al. Temporal patterns of stroke onset. The Framingham Study. *Stroke* 1995;26:1343-7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.8.1343>
4. Wang H, Sekine M, Chen X, Kagamimori S. A study of weekly and seasonal variation of stroke onset. *Int J Biometeorol* 2002;47:13-20. <https://doi.org/10.1007/s00484-002-0147-x>
5. Klimasewska K, Kulak W, Jankowiak B, Kowalczyk K, Kondzior D, Baranowska A. Seasonal variation in ischaemic stroke frequency in Podlaskie Province by season. *Advances in Medical Sciences* 2007;52(Suppl 1):112-4.

6. Dubey D, Sawhney A, Kavishwar A, Pande S, Dubey D. A study of anatomical, seasonal and diurnal variation in the occurrence of ischemic stroke. *IJCRIMPH* 2011;10:781-8.
7. Kriszbacher I, Boncz I, Koppán M, Bódis J. Seasonal variation in the occurrence of acute myocardial infarction in Hungary between 2000 and 2004. *Int J Cardiol* 2008;129:251-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.07.095>
8. Passero S, Reale F, Ciacci G, Zei E. Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000;31:1538-44.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.31.7.1538>
9. Lin HC, Lin SY, Lee HC, Hu CJ, Chov CS. Weekly pattern of stroke onset in an Asian Country: A Nationwide Population Based Study. *Chronobiol Int* 2008;25:788-99.  
<https://doi.org/10.1080/07420520802397194>
10. Manfredini R, Casetta I, Paolino E, la Cecilia O, Boari B, Fallica E, et al. Monday preference in onset of ischemic stroke. *The American Journal of Medicine* 2001;111:401-3.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00836-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00836-1)
11. Manfredini R, Manfredini F, Boari B, Malagoni AM, Gamberini S, Salmi R, et al. Temporal patterns of hospital admissions for transient ischemic attack: a retrospective population-based study in the Emilia-Romagna region of Italy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:153-60.  
<https://doi.org/10.1177/1076029609332111>
12. Low RB, Bielory L, Qureshi AI, Dunn V, Stuhlmiller DF, Dickey DA. The relation of stroke admissions to recent weather, airborne allergens, air pollution, seasons, upper respiratory infections, and asthma incidence, September 11, 2001, and day of the week. *Stroke* 2006;37:951-7.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000214681.94680.66>
13. Bereczki D, Ajtay A. Hospital admissions for stroke in Hungary. *IME* 2013;12:45-50. (Hungarian)
14. Spielberg C, Falkenhahn D, Willich SN, Wegscheider K, Voller H. Circadian, day-of-week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. *Am Heart J* 1996;132:579-85.  
[https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(96\)90241-0](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(96)90241-0)
15. Palmer WL, Bottle A, Davie C, Vincent CA, Aylin P. Dying for the Weekend. A retrospective cohort study on the association between day of hospital presentation and the quality and safety of stroke care. *Arch Neurol* 2012;69:1296-302.  
<https://doi.org/10.1001/archneurol.2012.1030>
16. Barnett AG, Dobson AJ. Excess in cardiovascular events on Mondays: a metaanalysis and prospective study. *J Epidemiol Community Health* 2005;59:109-14.  
<https://doi.org/10.1136/jech.2003.019489>
17. Wijnbergen I, van't Veer M, Pijls NHJ, Tijssen J. Circadian and weekly variation and the influence of environmental variables in acute myocardial infarction. *Neth Heart J* 2012;20:354-9.  
<https://doi.org/10.1007/s12471-012-0297-3>
18. Barros JB, Goulart AC, Alencar AP, Lotufo PA, Bensenor IM. The influence of the day of the week of hospital admission the prognosis of stroke patients. *Cad Saude Publica*, 2013;22:769-77.  
<https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000800014>
19. Bانشchikov GT, Gudkov G, Zinovenko TN. Myocardial infarct register in Vologda. *Kardiologiia* 1981;21:59-62.
20. Evans C, Chalmers J, Capewell S, Redpath A, Finlayson A, Boyd J, et al. "I don't like Mondays"—day of the week of coronary heart disease deaths in Scotland: study of routinely collected data. *BMJ* 2000;(320):218-9.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.320.7229.218>
21. Jakovljević D. Day of the week and ischemic stroke: is it Monday high or Sunday low? *Stroke* 2004;35:2089-93.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000137763.88044.28>
22. Beard CM, Fuster V, Elveback LR. Daily and seasonal variation in sudden cardiac death, Rochester, Minnesota, 1950-1975. *Mayo Clin Proc* 1982;57:704-6.
23. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987;60:801-6.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)91027-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)91027-7)
24. Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, et al. Morning increase in onset of ischemic stroke. *Stroke* 1989;20:473-6.  
<https://doi.org/10.1161/01.STR.20.4.473>
25. Yamanaka G, Otsuka K, Hotta N, Murakami S, Kubo Y, Matsuoka O, et al. Depressive mood is independently related to stroke and cardiovascular events in a community. *Biomed Pharmacother* 2005;59(Suppl 1):S31.  
[https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(05\)80007-1](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(05)80007-1)
26. Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Forman S, Solomon RE, Knatterud GL, et al. Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase II (TIMI II) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1049-55.  
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90356-R](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90356-R)
27. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114:1863-72.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.596189>
28. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.  
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.4.733>
29. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Tofler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.  
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90772-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90772-2)
30. Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robertson T, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (the MILIS Study). *Am J Cardiol* 1990;66:22-7.  
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90729-K](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90729-K)
31. Lipovetsky N, Hod H, Roth A, Kishon Y, Sclarovsky S, Green MS. Heavy meals as a trigger for a first event of the acute coronary syndrome: a case-crossover study. *Isr Med Assoc J* 2004;6:728-31.
32. Moller J, Theorell T, de Faire U, Ahlbom A, Hallqvist J. Work related stressful life events and the risk of myocardial infarction: case-control and case-crossover analyses within the Stockholm Heart Epidemiology Programme (SHEEP). *J Epidemiol Commun Health* 2005;59:23-30.  
<https://doi.org/10.1136/jech.2003.019349>
33. Rumalla K, Reddy AY, Mittal MK. Recreational marijuana use and acute ischemic stroke: A population-based analysis of hospitalized patients in the United States. *J Neurol Sci* 2016;364:191-6.  
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.066>



# A FORAMEN OVALE APERTUM ÉS A CRYPTOGEN STROKE KAPCSOLATA. RETROSPEKTÍV KÓRHÁZI VIZSGÁLAT

BÖJTI Péter Pál<sup>1, 2</sup>, BARTHA Noémi Eszter<sup>3</sup>, MAY Zsolt<sup>1</sup>, Ifj. BEREZCKI Dániel<sup>1, 2</sup>, FÜLÖP Szilvia<sup>1, 2</sup>, SZAKÁCS Zoltán<sup>1</sup>, SZILÁGYI Géza<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Neurológiai Osztály, Budapest, Magyarország

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola, Budapest, Magyarország

<sup>3</sup>Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Marosvásárhely, Románia



Hungarian

<http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0169>

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

**Célkitűzés** – Az ischaemiás stroke-ok 23–25%-a a szokásos vizsgálatokkal ismeretlen kóreredetű, azaz cryptogen marad. Azonban ezek 25%-a a nemzetközi adatok alapján patogén foramen ovale apertumhoz (PFO) köthető. Retrospektív vizsgálatunk célja, hogy saját adatokkal is bizonyítsuk a PFO-hoz köthető stroke (PFO-RS) cryptogen stroke-ban (CS) betöltött hangsúlyos etiológiai szerepét és meghatározzuk az ischaemiás stroke-ok etiológiai megoszlásának életkori különbségeit.

**Módszer** – 2014–2015 friss ischaemiás stroke-esetait ASCOD (Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac pathology, Other, Dissection) szerint klasszifikáltuk, megvizsgáltuk az etiológiai megoszlás életkori különbségeit (<40 év, 40–60 év, >60 év), illetve a CS-es betegek azonosítása után speciális ultrahang módszerekkel és a RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) skála segítségével meghatároztuk a PFO-RS eseteket.

**Eredmények** – A vizsgált időszakban ellátott 985 friss ischaemiás stroke 8,12%-a CS-nek, a vizsgált CS 41,38%-a PFO-RS-nek volt tartható. A PFO-RS előfordulása a fiatalokban jelentősen gyakoribb volt, mint az idősök körében, illetve megjelenési valószínűsége szignifikánsan magasabb volt, mint korosztálytól való függetlenség esetén. Adataink alátámasztják a PFO-RS CS-ben betöltött hangsúlyos etiológiai szerepét, illetve bizonyítják, hogy a kontrasztos funkcionális-transcranialis Dopplernek a rutinkivizsgálás részét kell képeznie. Az ischaemiás stroke-ok korszakoskénti etiológiai megoszlása szignifikáns különbséget mutatott ( $p=0,000$ ,  $df=14$ ), melyhez a kísérbetegség, a

## RELATIONSHIP BETWEEN PATENT FORAMEN OVALE AND CRYPTOGENIC STROKE IN A RETROSPECTIVE HOSPITAL-BASED STUDY

Böjti PP, MD; Bartha NE, MD; May Z, MD; Bereczki D Jr., MD; Fülöp S, MD; Szakács Z, MD, PhD; Szilágyi G, MD, PhD  
*Ideggyogy Sz* 2018;71(5–6):169–177.

**Objective** – After routine workup, 23–25% of ischemic strokes etiology remains unknown, i.e. cryptogenic. However, according to international results pathogenic patent foramen ovale (PFO) reveals in 25% of these cases. Aim of our retrospective study to prove the substantial etiological role of PFO-related stroke (PFO-RS) in cryptogenic strokes (CS), and to identify age related differences in stroke etiology.

**Methods** – All new ischemic strokes of 2014–2015 were classified by ASCOD (Atherosclerosis, Small-vessel disease, Cardiac pathology, Other, Dissection) phenotyping. CS was defined when the etiology was unknown. With the help of special ultrasound techniques and RoPE (Risk of Paradoxical Embolism) score the portion of PFO-RS were determined in the examined CS population. Moreover, etiological distribution and differences between age groups (<40, 40–60, >60 years) were described.

**Results** – During the examined period, 8.12% of 985 new ischemic strokes were categorized as CS. 41.38% of examined CS were found to be PFO-related. PFO-RS were considerably more frequent in the younger age groups than in the older age groups. The probability of appearance of PFO-RS were significantly higher in younger age than in case of age independency. Our results verify the substantial etiological role of PFO-RS in CS, and confirm the essential role of contrast enhanced functional transcranial Doppler in the routine diagnostic workup. Age related differences in stroke etiology were found to be statistically significant ( $p=0.000$ ,  $df=14$ ), in which small-vessel disease, cardiac

Levelező szerző (correspondent): Dr. BÖJTI Péter Pál, Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Neurológiai Osztály; Semmelweis Egyetem, Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola; 1134 Budapest, Róbert Károly körút 44.

IV. épület, 2. emelet. Telefon: (06-30) 721-4745, fax: (06-1) 465-1929, e-mail: [nuclaccumbens@gmail.com](mailto:nuclaccumbens@gmail.com),  
<http://orcid.org/0000-0002-3065-5775>.

Érkezett: 2017. augusztus 18. Elfogadva: 2017. december 12.

cardiogen embolisatio, az egyéb patológiák, a disszekció, a CS és a PFO-RS is szignifikánsan hozzájárult. Eredményeink alapján fiatalokban elsősorban a ritkább, idősek esetén pedig inkább a klasszikus stroke-etiológiák jellemzőek.

**Kulcsszavak:** stroke, foramen ovale apertum, transoesophagealis echokardiográfia, transcranialis Doppler-ultrahang, paradox embolisatio, fiatal felnőtt

pathology, dissection, other pathologies, CS and PFO-RS were contributed significantly. Based on our results, till in young age rare etiologies are typical, while in older age classical etiologies are mainly characteristic.

**Keywords:** stroke, patent foramen ovale, transesophageal echocardiography, transcranial Doppler sonography, paradoxical embolism, young adult

Az ischaemiás stroke-ok 23–25%-ában a szokásos rutinvizsgálatok nem tudnak egyértelmű etiológiát igazolni, így az agyi infarktus kóreredete ismeretlen, azaz cryptogen marad<sup>1, 2</sup>. A foramen ovale apertum (patent foramen ovale, PFO) a cryptogen stroke (CS) független rizikófaktor<sup>2, 3</sup>. A PFO és a CS kapcsolatát leginkább epidemiológiai bizonyítékok támasztják alá<sup>4</sup>. Míg az átlagos populációban a PFO prevalenciája körülbelül 25%<sup>5, 6</sup>, addig a CS-es populációban körülbelül 40–50%<sup>7</sup>. Mindemellett a PFO prevalenciája mind a fiatal, mind az idős betegek tekintetében szignifikánsan magasabb a CS-es populációban, mint az ismert etiológiájú stroke-betegek között<sup>3</sup>. Az előbbiekből azonban az is következik, hogy a CS-ben felfedezett PFO nem feltétlenül jelenti a PFO-hoz köthető stroke (PFO-related stroke, PFO-RS) szinonimáját<sup>4, 8</sup>. A CS-ben felfedezésre kerülő PFO csak 50%-ban patogén<sup>8</sup>. A patogenitás eldöntésében egy, a klinikai adatokat felhasználó pontozó skála, a Risk of Paradoxical Embolism score (RoPE score) nyújt segítséget<sup>5</sup>.

A PFO-hoz köthető stroke leggyakoribb patomechanizmusa a paradox embolisatio<sup>3, 8</sup>, de egyéb mechanizmusokat (in situ thrombusképződés, embologén arrhythmiaakra való hajlamosítás) is felfelelnek<sup>4</sup>.

A PFO által képzett jobb-bal sőnt diagnózisának arany standardja a kontrasztos transoesophagealis echokardiográfia (TEE)<sup>6, 9–12</sup>, azonban a kontrasztos funkcionális-transcranialis Doppler-ultrahang (cf-TCD) jó szenzitivitása (97%)<sup>11</sup> és specificitása (93%)<sup>11</sup>, egyszerűsége<sup>12, 13</sup>, könnyű alkalmazhatósága<sup>12</sup> és a TEE-vel magas konkordanciája<sup>9, 10, 12, 13</sup> miatt a TEE-vel komplementer és elsőként<sup>11–13</sup> választandó vizsgáló eljárás lehetne. A módszer Vastagh és munkatársai által 1998-ban történt magyarországi bevezetése ellenére jelenleg még nem képzí a rutinkivizsgálás részét.<sup>14</sup>

PFO-RS-t elszenvedett betegek kezelése, sekunder prevenciója intenzíven kutatott terület. Az eszközös és gyógyszeres PFO-kezelést 2016 előtt vizsgáló három nagy randomizált, kontrollált vizs-

## RÖVIDÍTÉSEK

A, AT: nagyér-atherosclerosis  
ACM: arteria cerebri media  
ASA: acetylsalicylic acid, acetilszalicilsav  
ASD: atrial septal defect, pitvari septumdefektus  
ASR: adjusted standardized residual  
C, CE: cardiac pathology, cardiogen embolisatio  
CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, cerebriális autoszomális domináns arteriopathia subcorticalis infarktusokkal és leukoencephalopathiával  
cf-TCD: kontrasztos funkcionális-transcranialis Doppler-ultrahang  
CS: cryptogenic stroke, cryptogen stroke  
CT: computed tomography, komputertomográfia  
D: dissection, dissectio  
DM: diabetes mellitus  
EKG: elektrokardiográfia  
HT: hypertonia, magasvérnyomás-betegség  
LMWH: low molecular weight heparin, kis molekulásúlyú heparin  
MES: microembolia-szignálok  
MR: magnetic resonance, mágneses rezonancia  
O: other, egyéb patológiák  
PAVM: pulmonalis arteriovenosus malformáció  
PFO: patent foramen ovale, foramen ovale apertum  
PFO-RS: PFO-related stroke, PFO-hoz köthető stroke  
RoPE score: Risk of Paradoxical Embolism score  
S, SVD: small-vessel disease, kisérbetegség  
TEE: transoesophagealis echokardiográfia  
TIA: tranzien ischaemiás attack  
TTE: transthoracalis echokardiográfia  
VSD: ventricular septal defect, kamrai septumdefektus

gálat (CLOSURE I, PC, RESPECT)<sup>15–17</sup> és azok metaanalízisei nem tudták kimutatni a transzkatéteres PFO-zárás elsőbbségét a gyógyszeres terápiával szemben<sup>18–22</sup>. A szubpopulációs vizsgálatok azonban arra utaltak, hogy a megfelelő eszközzel (Amplatzer™ PFO Occluder) végzett PFO-zárás meghaladhatja a gyógyszeres kezelés sikerét<sup>18, 21</sup>. Azonban a 2017-ben megjelent három nagy rando-

## 1. táblázat. Az ischaemiás stroke klasszifikációs minimumkövetelményei

Nagyér-atherosclerosis (AT)	carotis duplex ultrahang, az agyalapi erek transcranialis Doppler-ultrahang-vizsgálata és/vagy carotis- és Willis-köri CT-angiográfia és/vagy MR-angiográfia és/vagy röntgen-angiográfia
Kisérbetegség (SVD)	natív koponya-CT és/vagy -MR
Cardiogen embolisatio (CE)	elektrokardiográfia (EKG), általános kardiológiai vizsgálat, 24 órás Holter-EKG-monitorizálás és egy kardiológus által végzett transthoracalis echokardiográfia (TTE)
Egyéb patológiák (O)	patológiától függően a legjobb rendelkezésre álló diagnosztikai tesztek (például genetikai vizsgálat, haemostasisvizsgálatok) elvégzése szükséges
Disszekció (D)	carotis duplex ultrahang, és/vagy carotis- és Willis-köri CT-angiográfia és/vagy MR-angiográfia és/vagy röntgen-angiográfia

mizált, kontrollált vizsgálatnak (Gore-REDUCE, CLOSE, kiterjesztett követési idejű RESPECT)<sup>23–25</sup> már sikerült igazolnia, hogy a transzkatéteres PFO-zárás hatékonyabb a gyógyszeres kezeléshez képest. Ezen adatokat alapul véve a Magyar Stroke Társaságnak és az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neurológiai Tagozatának ajánlása szerint<sup>26</sup> cryptogen ischaemiás stroke-ot vagy TIA-t elszenvedetteknel, kimutatott PFO esetén, ha nincs mélyvénás thrombosis fennállására bizonyíték, azon betegcsoportban, akikenél a stroke hátterében más ok nem igazolódik és a sönt közepes vagy nagy, vagy a PFO pitvari septumaneurysmával társul, a PFO zárása javasolható (IIa; A).

## Célkitűzés

Retrospektív vizsgálatunk elsődleges célja, hogy saját, hazai adatokon is vizsgáljuk a PFO-RS CS-ben betöltött hangsúlyos etiológiai szerepét. Másodlagos célként tűztük ki, hogy a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ ellátási területén meghatározzuk az ischaemiás stroke miatt kezelt betegek etiológiai megoszlását, különös tekintettel a CS-ra, a PFO-RS-re és a korcsoportonkénti különbségekre.

## Betegek és módszerek

A Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Neurológiai Osztályán 2014–2015-ben ellátott 985 friss ischaemiás stroke-beteget (506 férfi, 479 nő) az ASCOD (A: atherosclerosis, nagyér-atherosclerosis, S: small-vessel disease, kisérbetegség, C: cardiac pathology, cardiogen embolisatio, O: other, egyéb meghatározott patológia, D: dissection, disszekció) stroke-klasszifikáció alapján stratifikáltuk. Ezen etiológiai klasszifikáció szerint CS-ről beszélünk, ha a megfelelő vizsgálatok elvégzésével kizártuk az ASCOD rendszer által meghatározott, a

stroke kialakulásával potenciálisan ok-okozati kapcsolatban álló patológiákat. Az öt fő kóreredit kizárásához – az ASCOD szerinti minimumfeltételeket alapul véve – az **1. táblázatban** felsorolt vizsgálatok elvégzését tartottuk szükségesnek<sup>27</sup>. Ha mindezek a vizsgálatok negatív eredményűek voltak, abban az esetben az ischaemiás stroke-ot cryptogennek minősítettük.

A klasszifikációt követően megvizsgáltuk, hogy a CS-es populációban a klinikai gyanú alapján (például Valsalva-manővert vagy hosszabb immobilizációt követően kialakuló stroke) hány betegnél végeztünk jobb-bal sönt kimutatása céljából cf-TCD-t, majd annak pozitivitása esetén PFO irányába kontrasztos transoesophagealis echokardiográfiát (TEE). Ezt követően a vizsgált PFO-val rendelkező CS-es populációból a RoPE pontozó skála segítségével meghatároztuk a PFO-hoz köthető ischaemiás stroke-ok (PFO-RS) arányát és jellemzőit. A magas és az alacsony RoPE-pontszám cut-off értéke nem pontosan meghatározott, ezért mi a vizsgálatunkban az aritmetikai középérték (5,5) feletti 6–10 RoPE-pont esetén beszélünk magas RoPE-pontszámról és ez alapján patogén PFO-ról. Ezenfelül megvizsgáltuk, hogy a CS-es populációban milyen arányban és milyen eredménnyel történt thrombophilavizsgálat. A szisztematikus thrombophilaszűrést a vizsgálat magas anyagi költségei korlátozták.

Mindemellett meghatároztuk a vizsgált két évben kezelt ischaemiás stroke-ok korcsoportonkénti etiológiai megoszlását és különbségeit, különös tekintettel CS-re és az azon belül igazolható PFO-RS-re. Ehhez az ischaemiás stroke-okat a betegek életkora alapján fiatal (<40 év), középkorú (40–60 év) és idős (>60 év) korcsoportokba soroltuk. A statisztikai analízishez az SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 22.0 szoftvert használtuk. A korcsoportok etiológiai megoszlását Pearson-féle  $\chi^2$ -próbával hasonlítottuk össze. A csoportok közötti

különbséget akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a  $p < 0,05$  volt.

#### KONTRASZTOS FUNKCIONÁLIS-TRANSCRANIALIS DOPPLER-ULTRAHANG

A jobb-bal sönt kimutatását Multi-Dop® X eszközzel, DWL® 2.13 szoftver segítségével, 2 MHz-es szondával a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően végeztük<sup>10, 12, 28, 29</sup>. Transtemporalis ultrahang ablakból a szondával az egyik, majd a másik oldali arteria cerebri media (ACM) áramlását folyamatosan monitoroztuk. Vénabiztosítás a jobb könyök vénába egy 18 gauge-os branüllel történt. Kontrasztanyagként 9 ml fiziológiás sóoldat és 1 ml levegő keverékét használtuk, melyet a branülhöz kapcsolt háromágú csatlakozón keresztül, két 10 ml-es fecskendővel hoztunk létre. A kontrasztanyagot bolus formájában – a vizsgálatot minden esetben kiegészítő Valsalva-manőver előtt 5 másodperccel – fecskendeztük a vénába. A 10 másodperces Valsalva-manőver hatékonyságát a Doppler-görbe változásából, az áramlási sebesség csökkenéséből ítéltük meg. A kontrasztanyag, vagyis az apró levegőbuborékok a vénás rendszerből a jobb pitvarba, majd PFO jelenléte esetén az általa képzett jobb-bal söntön keresztül – a pulmonalis keringést megkerülve – a bal pitvarba, majd az agyat ellátó nagy artériákba kerülnek. A buborékoknak a jobb pitvarból a bal pitvarba jutását a kisvérköri nyomás növelésével, Valsalva-manőverrel fokoztuk. Az ACM-ben megjelenő légbuborékok az ultrahangnyalábot visszavervén jellegzetes hangjelenség kíséretében, mint microembolia-szignálok (MES) jelennek meg a Doppler-spektrumon. A MES-eknek műtermékektől való elkülönítésére az úgynevezett multi-gate-módszert<sup>29</sup> használtuk. A vizsgálatot pozitívnak tekintettük, ha legalább egy MES-t tudtunk detektálni. A jobb-bal sönt nagyságát<sup>10, 28, 29</sup> a következőképpen határoztuk meg: kis sönt (1–10 MES), közepes sönt (>10 MES, de nincs úgynevezett függönyeffektus), nagy sönt (>10 MES függönyeffektussal, amikor a MES-ek száma olyan nagy, hogy már nem lehet őket egyenként megkülönböztetni).

A cf-TCD előnye a TEE-vel szemben, hogy egyszerű, non-invazív, könnyen alkalmazható, könnyen ismételhető, olcsó és a Valsalva-manőver könnyebben kivitelezhető<sup>12–14, 30</sup>. A módszer hátránya, hogy magát a söntöt nem jeleníti meg a vizsgálat, ezért egyéb jobb-bal sönt, mint például a pulmonalis arteriovenosus malformáció (PAVM), vagy a Valsalva-manőverre megforduló bal-jobb söntök, mint például a pitvari septumdefektus (ASD) és a kamrai septumdefektus (VSD) szintén pozitív a vizsgálattal<sup>12, 30</sup>.

#### KONTRASZTOS TRANSOESOPHAGEALIS ECHOKARDIOGRÁFIA

A vizsgálatra a cf-TCD pozitivitása után, az általa kimutatott jobb-bal sönt lokalizálása, méretének meghatározása és egy esetleges transzkatóteres PFO-zárás megtervezése céljából került sor. A vizsgálatot tapasztalt kardiológus az irányelveknek megfelelően, helyi pharyngealis anesztéziában végezte<sup>12, 30</sup>. A kontrasztanyag, annak előállítása és beadása a cf-TCD-nél írtakkal megegyezett. Mivel a PFO a nagyobb bal pitvari nyomás, az interatrialis nyomásgrádiens következtében általában funkcionálisan zárva van, ezért itt is szükséges a jobb pitvari nyomás Valsalva-manőver általi megnövelése, az interatrialis nyomásgrádiens megfordítása. A vizsgálatot először natívan, majd kontrasztanyaggal és Valsalva-manőverrel kiegészítve végeztük. A PFO akkor került diagnosztizálásra<sup>12, 30, 31</sup>, ha az interatrialis septum két oldala között a fossa ovalis területén a color flow Doppler jobb-bal söntöt vizualizált vagy a kontrasztos vizsgálat során a mikrobuborékok a jobb pitvarban való megjelenésük után legfeljebb három szív cikluson belül megjelentek a bal pitvarban. A sönt nagyságának megállapítása szemikvantitatívan, de nem egy szisztematikus osztályozási rendszer szerint történt.

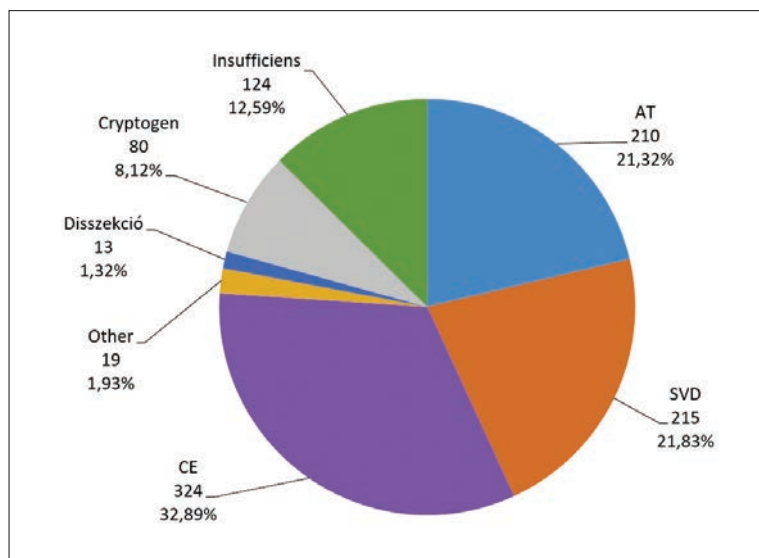
A módszer előnye az interatrialis septum direkt vizualizálása, a sönt helyének, méretének és a járulékos intracardialis eltéréseknek (például Eustach-billentyű) vagy egyéb potenciális cardiogen emboliaforrásoknak a kimutatása, illetve egy esetleges transzkatóteres PFO-zárás megtervezése<sup>12, 30</sup>. A módszer hátránya, hogy szemiinvazív, a beteg számára kellemetlen vizsgálat, melynek során a Valsalva-manőver nehezebben kivitelezhető<sup>12, 30</sup>.

## Eredmények

A vizsgált két éves (2014–2015) időszakban ellátott 985 friss ischaemiás stroke (506 férfi, 479 nő, átlagélekor  $70,81 \pm 13,31$  év) hátterében az ASCOD stroke-klasszifikáció alapján 32,89%-ban (324) cardiogen embolisatio (CE), 21,83%-ban (215) kisérbetegség (SVD), 21,32%-ban (210) nagyér-atherosclerosis (AT), 1,32%-ban (13) disszekció és 1,93%-ban (19) egyéb patológia (O) (például CADASIL vagy amyloid angiopathia) állt. A betegek 12,59%-a (124) nem volt klasszifikálható (Insufficiens), mivel az elvégzett vizsgálatok nem voltak elégségesek a stratifikáláshoz. A betegek 8,12%-ában (80) a részletes kivizsgálás ellenére az etiológia ismeretlen, cryptogen (CS) maradt (**1. ábra**).

A klinikai gyanú alapján a 80 CS-es eset 36,25%-ában, 29 betegnél végeztünk cf-TCD vizs-





1. ábra. Az ischaemiás stroke-ok ASCOD szerinti etiológiai megoszlása

AT: nagyér-atherosclerosis, CE: cardiac pathology, cardiogen embolisatio, Other: egyéb patológiák, SVD: small-vessel disease, kisérbetegség

gálatot. A cf-TCD a vizsgált 29 CS-es beteg 48,27%-ában, azaz 14 esetben jobb-bal söntöt igazolt és felvetette a PFO gyanúját, amelyet később a konszekutív kontrasztos TEE minden esetben verifikált. Ebből a 14 PFO-val rendelkező CS-es betegből a RoPE pontozó skála alapján 12 esetben (85,71%-ban), tehát a vizsgált 29 CS-es beteg 41,38%-ában volt patogén PFO, azaz PFO-RS kór-

ismézhető. A PFO-RS-ben szenvedő betegek jellemzőit összefoglaló **2. táblázat** alapján elmondható, hogy ezek a betegek fiatalok és vascularis rizikófaktorokban szegények voltak, akik az etiológiai diagnózist követően, döntően transzkatéteres PFO-zárásban részesültek (**2. táblázat**).

A 80 CS-es betegből 11 esetben (13,75%-ban), a vizsgált 29 CS-es esetből kilenc betegnél (31,03%-ban), illetve a PFO-RS-ként diagnosztizált csoportból öt esetben (41,67%) történt thrombophiliavizsgálat, mely egy, jobb-bal sönttel nem rendelkező, esetben igazolt veleszületett thrombophiliát (V-ös faktor heterozigóta Leiden-mutációja). A PFO-RS-ben szenvedő populációban familiáris thrombophiliára utaló anamnesztikus adat egy esetben sem volt explorálható.

A korcsoportok stroke etiológiai megoszlását tekintve,  $\chi^2$ -próbával statisztikailag szignifikáns ( $p=0,000$ ,  $df=14$ ) különbség volt kimutatható, melyhez az adjusted standardized residual (ASR) mérőszámok alapján statisztikailag szignifikánsan hozzájárult a SVD, a CE, az O, a disszekció, illetve a CS és PFO-RS.

A fiatal, 40 év alatti korcsoportban az ischaemiás stroke-ok legnagyobb részében (55,56%) az etiológia ismeretlen maradt, ezt gyakoriságban az egyéb meghatározott patológiák (16,66%) és a disszekció (11,11%) követte. Kiemelendő, hogy a fia-

2. táblázat. PFO-RS-ben szenvedő betegek jellemzői

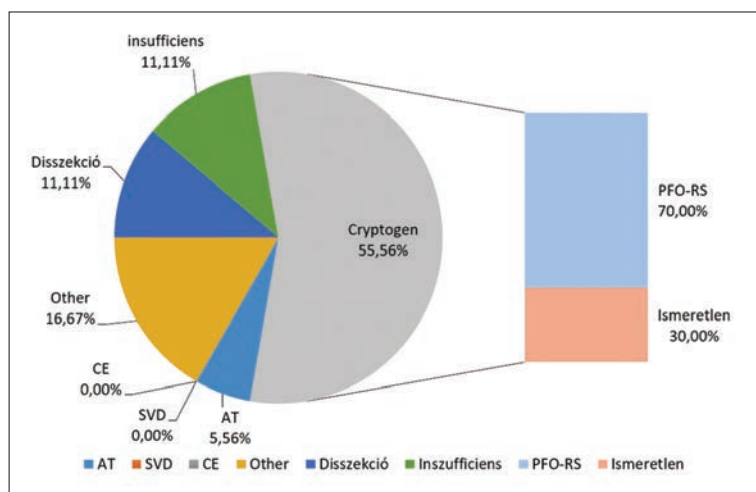
	Kor (év)	Nem	HT	DM	Korábbi stroke/ TIA	Dohányzás	RoPE score	cf-TCD	TEE	Eszközös terápia	Gyógyszeres terápia
1.	19	nő	X	X	X	X	10	✓	✓	Amplatzer	X
2.	36	nő	X	X	X	X	9	✓	✓	Amplatzer	X
3.	30	férfi	X	X	X	X	9	✓	✓	X	LMWH
4.	38	nő	X	X	X	X	9	✓	✓	X	ASA
5.	25	nő	X	X	X	X	9	✓	✓	Amplatzer	X
6.	39	férfi	✓	X	X	X	8	✓	✓	Amplatzer	X
7.	48	férfi	X	X	X	X	8	✓	✓	Amplatzer	X
8.	43	férfi	X	X	✓	X	7	✓	✓	Amplatzer	X
9.	38	férfi	✓	X	X	X	7	✓	✓	Amplatzer	X
10.	47	nő	✓	X	X	X	6	✓	✓	Amplatzer	X
11.	46	férfi	✓	X	X	✓	6	✓	✓	Amplatzer	X
12.	52	férfi	✓	X	X	X	6	✓	✓	Amplatzer	X
Átlag	38±10	férfi:nő arány 7:5	12/5	12/0	12/1	12/1	Átlag 8±1			12/10	12/2

X=nem, ✓igen



**3. táblázat.** Az ischaemiás stroke-ok korcsoportonkénti etiológiai megoszlása

	<40 év	40–60 év	>60 év
AT	5,56%	18,72%	22,31%
SVD	0,00%	30,48%	20,26%
CE	0,00%	11,77%	38,72%
O (egyéb patológiák)	16,66%	3,21%	1,28%
Disszekció	11,11%	4,81%	0,26%
Insufficiens	11,11%	16,04%	11,79%
Cryptogen stroke (PFO-RS-sel együtt)	55,56%	14,97%	5,38%



**2. ábra.** Az ischaemiás stroke-ok etiológiai megoszlása a 40 évnél fiatalabb korcsoportban

AT: nagyér-atherosclerosis, CE: cardiac pathology, cardiogen embolisatio, Other: egyéb patológiák, PFO-RS: PFO-related stroke, PFO-hoz köthető stroke, SVD: small-vessel disease, kisérbetegség

tal korcsoportban SVD és CE nem fordult elő (3. táblázat, 2. ábra). A középkorú, 40 év és 60 év közötti korcsoportban a leggyakoribb etiológiák a SVD (30,48%), az AT (18,72%) és a CE (11,77%) voltak (3. táblázat, 3. ábra). Az idős, 60 év feletti korcsoportban a leggyakoribb etiológia a CE (38,72%) volt, melyet az AT (22,31%) és a SVD (20,26%) követett (3. táblázat, 4. ábra).

Míg a CS aránya a fiatal korcsoportban 55,56% volt, addig ennek aránya a középkorú korcsoportban már ennek kevesebb mint egyharmada (14,97%), az idős korcsoportban pedig kevesebb mint egytizede (5,38%) volt (3. táblázat, 2–4. ábra). A PFO-RS aránya a különböző korcsoportokban a CS arányához hasonlóan nagy különbséget mutatott. PFO-RS 60 év felett egyáltalán nem fordult elő, 40–60 év között az összes ischaemiás

stroke 2,67%-ban, 40 év alatt a betegek közel harmadában (38,88%) igazolódott. Mindemellett a további vizsgálatok segítségével a vizsgált CS-es betegek fiatal korcsoportjának 70%-ában, a középkorú korcsoportjának pedig 29,41%-ában volt a háttérben PFO-RS igazolható (4. táblázat, 2–4. ábra). Ezenfelül az ASR-mérőszámok alapján ezen kóreredit előfordulási valószínűsége a fiatal korcsoportban statisztikailag szignifikánsabban magasabbnak, az idős korcsoportban pedig statisztikailag szignifikánsan kisebbnek bizonyult, mint korosztálytól való függetlenség esetén (5. táblázat).

Az ASR-mérőszámok alapján a 40 év alatti korcsoportban a SVD és a CE előfordulási valószínűsége statisztikailag szignifikánsan kisebb, az AT előfordulási valószínűsége tendenciaszerűen alacsonyabb, a disszekció, a PFO-RS és az egyéb meghatározott etiológiák előfordulási valószínűsége statisztikailag szignifikánsan nagyobb, a CS előfordulási valószínűsége pedig tendenciaszerűen magasabb volt, mint korcsoporttól való függetlenség esetén (5. táblázat).

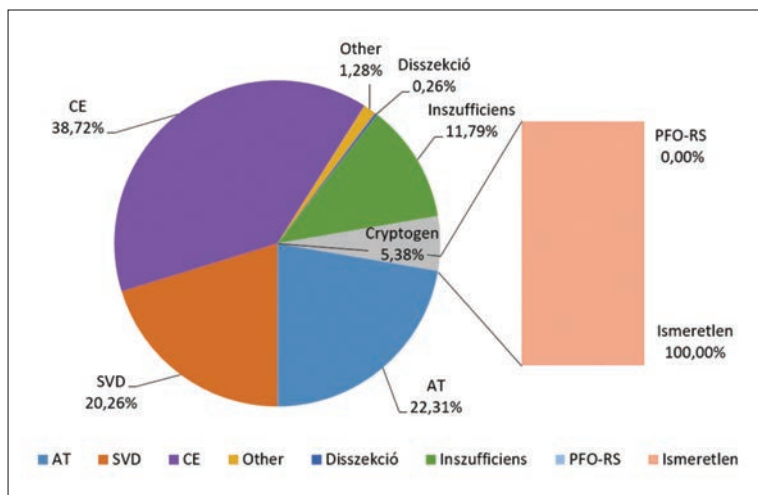
A középkorú korcsoportban az ASR-mérőszámok alapján a SVD, a disszekció, a CS előfordulási valószínűsége statisztikailag szignifikánsan nagyobb, a PFO-RS és az egyéb meghatározott etiológiák előfordulási valószínűsége tendenciózusan magasabb, a CE előfordulási valószínűsége statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb, az AT előfordulási valószínűsége pedig tendenciaszerűen kisebb volt, mint korosztálytól való függetlenség esetén (5. táblázat).

Az ASR-mérőszámok alapján 60 év feletti korcsoportban a CE előfordulási valószínűsége statisztikailag szignifikánsan magasabb, az AT előfordulási valószínűsége tendenciaszerűen nagyobb, a SVD, a disszekció, a CS, a PFO-RS és az egyéb meghatározott etiológiák előfordulási valószínűsége pedig statisztikailag szignifikánsan kisebb volt, mint korcsoporttól való függetlenség esetén (5. táblázat).

Retrospektív vizsgálatunk során hibaforrásnak tekinthetjük, hogy a betegek 12,59%-a az elégtelen kivizsgálás miatt nem volt klasszifikálható, emellett a 80 CS-esetből csupán 29 betegnél (36,25%) végeztünk PFO-irányú vizsgálatokat.

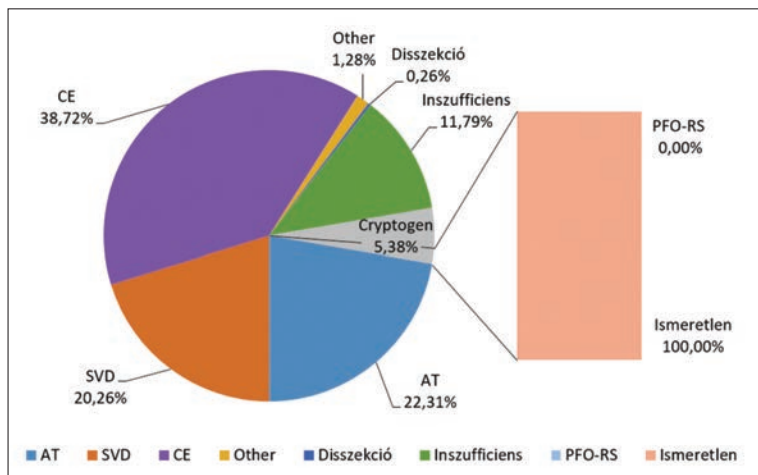
4. táblázat. A PFO-RS korcsoportonkénti százalékos megoszlása

	<40 év	40–60 év	>60 év
PFO-RS (összes ischaemiás stroke-ból)	38,88%	2,67%	0,00%
PFO-RS (vizsgált cryptogen stroke-ból)	70%	29,41%	0,00%



3. ábra. Az ischaemiás stroke-ok etiológiai megoszlása a 40 év és 60 év közötti korcsoportban

AT: nagyér-atherosclerosis, CE: cardiac pathology, cardiogen embolisatio, Other: egyéb patológiák, PFO-RS: PFO-related stroke, PFO-hoz köthető stroke, SVD: small-vessel disease, kisérbetegség



4. ábra. Az ischaemiás stroke-ok etiológiai megoszlása a 60 évnél idősebb korcsoportban

AT: nagyér-atherosclerosis, CE: cardiac pathology, cardiogen embolisatio, Other: egyéb patológiák, PFO-RS: PFO-related stroke, PFO-hoz köthető stroke, SVD: small-vessel disease, kisérbetegség

5. táblázat. A korcsoportok stroke etiológiai megoszlásának különbségei az ASR-mérőszámok alapján

	AT	SCD	CE	O	Disszekció	Insufficiens	CS	PFO-RS
<40 év	-1,6	-2,3	-3	4,6	3,7	-0,2	1,6	14,7
40–60 év	-1	3,2	-6,8	1,4	4,7	1,6	3,2	2
>60 év	1,5	-2,3	7,6	-2,9	-5,7	-1,5	-3,7	-6,8

## Következtetések

A vizsgált két éves időszakban ellátott 985 friss ischaemiás stroke 8,12%-ában, 80 beteg esetében – a részletes kivizsgálás ellenére – az etiológia ismeretlen, cryptogen maradt. A CS és a PFO-RS a fiatalabb korcsoportokban jelentősen nagyobb arányban fordult elő, mint az idősebb betegek körében. A vizsgált 29 CS-es eset hátterében – cf-TCD, TEE és a RoPE pontozó skála segítségével – 41,38%-ban (12 esetben) tudtunk etiológiaként PFO-RS-t igazolni. E vascularis rizikófaktorokban szegény, fiatal stroke-populáció a vizsgált CS-es betegek fiatal (40 év alatti) korcsoportjának 70%-át, a középkorú (40-60 év közötti) korosztályának pedig 29,41%-át adta. A PFO-RS előfordulási valószínűsége a fiatal korcsoportban statisztikailag szignifikánsan magasabb volt, az idős korcsoportban pedig statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt, mint korosztálytól való függetlenség esetén. Ezen hazai adatok is alátámasztják a PFO-RS-nek a fiatalok CS-ben betöltött hangsúlyos etiológiai szerepét, illetve bizonyítják, hogy a cf-TCD-nek válogatott betegcsoportban a rutinkivizsgálás részét kell képeznie.

Az ischaemiás stroke-ok korcsoportonkénti etiológiai megoszlása statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott, melyhez a SVD, a CE, az O, a disszekció, a CS és a PFO-RS is statisztikailag szignifikánsan hozzájárult. Ezenfelül megfigyelhető volt, hogy amíg az AT, a SVD és a CE gyakorisága az életkor előrehaladtával növekedett, addig a disszekció, a CS, a PFO-RS és az egyéb patológiák gyakorisága csökkent. Ez fordítva is igaz volt: amíg a disszekció, a CS, a PFO-RS és az egyéb patológiák gyakorisága az életkor csökkenésével növekedett, addig az AT, a SVD és a CE gyakorisága csökkent.

Így tehát – ahogy azt az ASR-mérőszámok is alátámasztják – az etiológiakutatás során fiatal életkorban elsősorban a ritkább, idősebb életkorban pedig inkább a klasszikus stroke-etiológiákra kell gondolni. Ezen életkori különbségeknek a figyelembevételé fontos lehet az ischaemiás stroke-ok etiológiai kutatásának megtervezése szempontjából.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A vizsgálatunkban nyújtott segítségét köszönjük Baki Ágnesnek, Hajdú Miklósnak, dr. Kancz Sándornak, dr. Palásti Istvánnak és dr. Temesvári Andrásnak.

## IRODALOM

1. Putaala J, Tatlisumak T. Prime time for dissecting the entity of cryptogenic stroke. *Stroke* 2014;45:950-2. <https://dx.doi.org/doi:10.1161/STROKEAHA.114.004676>.
2. Mirzada N, Ladenvall P, Hansson P-O, Eriksson P, Dellborg M. Multidisciplinary management of patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke/TIA. *J Multidiscip Health* 2013;6:357-63. <https://dx.doi.org/doi:10.2147/JMDH.S46890>.
3. Handke M, Harloff A, Olschewski M, Hetzel A, Geibel A. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients. *N Engl J Med* 2007;357:2262-8. <https://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa071422>.
4. Thaler DE. Patient Selection for PFO Closure Based on the RoPE Study. *Cardiac Interventions Today* 2014;8:58-68.
5. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2013;81:619-25. <https://dx.doi.org/doi:10.1212/WNL.0b013e3182a08d59>.
6. Dattilo PB, Kim MS, Carroll JD. Patent foramen ovale. *Cardiol Clin* 2013;31:401-15. <https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ccl.2013.05.002>.
7. Thaler DE, Angelantonio ED, Di Tullio MR, Donovan JS, Elkind MSV, Griffith J et al. The Risk of Paradoxical-Embolism (RoPE) Study: Initial description of the completed database. *Int J Stroke* 2013;8:612-619. <https://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1747-4949.2012.00843.x>.
8. Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Incidental or pathogenic? *Stroke* 2009;40:2349-55. <https://dx.doi.org/doi:10.1161/STROKEAHA.109.547828>.
9. Caputi L, Carriero MR, Falcone C, Parati E, Piotti P, Materazzo C et al. Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009;8:343-8. <https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.12.001>.
10. Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, Ruthazer R, Lutz JS, Serena J. The RoPE Score and Right-to-Left Shunt Severity by Transcranial Doppler in the CODICIA Study. *Cerebrovasc Dis* 2015;40:52-8. <https://dx.doi.org/doi:10.1159/000430998>.
11. Mojaddidi MK, Roberts SC, Winoker JS, Romero J, Goodman-Meza D, Gevorgyan R et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:236-50. <https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jcmg.2013.12.011>.
12. Komar M, Olszowska M, Przewlocki T, Podolec J, Stępniewski J, Sobień B et al. Transcranial doppler ultrasonography should it be the first choice for persistent foramen ovale screening? *Cardiovasc Ultrasound* 2014;12:16. <https://dx.doi.org/doi:10.1186/1476-7120-12-16>.
13. Zito C, Dattilo G, Oretto G, Di Bella G, Lamari A, Ludiello R et al. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine. *Echocardiography* 2009;26:495-503. <https://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00852.x>.
14. Vastagh I, Folyovich A, Asbóth R, Sugár K, Illiczy S, Szirmai I. Jobb-bal sönt kimutatása transcranialis Doppler módszerrel agyi ischaemiás betegnél. *Ideggyogy Sz* 1998;51:171-6.
15. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *N Engl J Med* 2012;366:991-9. <https://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1009639>.
16. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:1092-100. <https://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1301440>.
17. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism. *N Engl J Med* 2013;368:1083-91. <https://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1211716>.
18. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritis K, Michel P. PFO closure vs. medical therapy in cryptogenic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;169:101-5. <https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.058>.
19. Udell JA, Opatowsky AR, Khairy P, Silversides CK, Gladstone DJ, O'Gara PT et al. *Can J Cardiol* 2014;30:1216-24. <https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.cjca.2014.05.004>.
20. Nagaraja V, Raval J, Eslick GD, Burgess D, Denniss AR. Is transcatheter closure better than medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale? A meta-analysis of randomised trials. *Heart Lung Circ* 2013;22:903-9. <https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.hlc.2013.07.022>.
21. Hakeem A, Marmagiolis K, Hacioglu Y, Uretsky BF, Gundogdu B, Leeser M et al. Safety and efficacy of device closure for patent foramen ovale for secondary prevention of neurological events: Comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Revasc Med* 2013;14:349-55. <https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.carrev.2013.08.010>.
22. Wolfrum M, Froehlich GM, Knapp G, Casaubon LK, DiNicolaantonio JJ, Lansky AJ et al. Stroke prevention by

- percutaneous closure of patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014;100:389-95.  
<https://dx.doi.org/doi:10.1136/heartjnl-2013-304394>.
23. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1033-42.  
<https://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1707404>
  24. Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* 2017;377:1011-21.  
<https://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1705915>
  25. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke. *N Engl J Med*. 2017;377:1022-32.  
<https://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1610057>
  26. Magyar Stroke T rsas , Egészségügyi Szakmai Koll gium Neurológiai Tagozat. Stroke-ir nyelvt gy jtem ny. *Ideggyogy Sz Proceedings* 2017;2:170.
  27. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Wolf ME, Hennerici MG. The ASCOD phenotyping of ischemic stroke (Updated ASCO Phenotyping). *Cerebrovasc Dis* 2013;36:1-5.  
<https://dx.doi.org/doi:10.1159/000352050>.
  28. Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:490-6.  
<https://dx.doi.org/doi:10.1159/000016119>.
  29. Nagy Z. *Vascularis neurol gia*. Budapest: Semmelweis Kiadó; 2015. p. 93-7.
  30. Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:403-15.  
<https://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jacc.2014.04.063>.
  31. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, Di Tullio MR, Elkind MS et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:125-31.  
<https://dx.doi.org/doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000807>.



# EVALUATION OF ISCHEMIC STROKE PATIENTS WITH SYSTEMIC CANCER

Ufuk EMRE, Taskin GUNES, Irem PINAR, Furuzan KOKTURK, Esengul LIMAN, Orhan YAĞIZ

Istanbul Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, Istanbul, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0178> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

**Purpose** – In cancer patients, an ischemic stroke can be seen as both a direct effect of cancer and a complication of treatment. This condition can negatively affect the follow-up and treatment of these patients. For this research, we aimed to evaluate the clinical features, stroke types and etiological features of ischemic stroke patients with histories of cancer or found to have cancer during the aetiological investigation.

**Materials and methods** – We retrospectively evaluated 100 patients (57 males, 43 females) who were hospitalized with acute stroke and determined to have the presence of cancer or a cancer history during the aetiological investigation between 2011 and 2016. All the demographic features, stroke types and localizations, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, Rankin Scale scores, durations of cancer and cancer treatments were recorded.

**Results** – The mean age of the patients was  $67.07 \pm 10.9$  years old, the median NIHSS score was 5, and the median Rankin Scale score was 4. While 79% of patients had ischemic stroke risk factors, 21% did not. Atherosclerotic stroke was the most common stroke type (49%,  $n=49$ ) and cryptogenic strokes were detected in 21% ( $n=21$ ). In addition, 63% of the patients had chronic cancer (later than 6 months), 31% of the patients had recent cancer histories (less than 6 months), and 29% of the patients had metastases. Among all the malignancies, lung cancer ( $n=23$ ), gastrointestinal cancer ( $n=20$ ) and gynaecological-breast

## ISCHAEMIÁS STROKE-OT SZENVEDETT RÁKBETEGEK JELLEMZÉSE

Emre U, MD; Gunes, T, MD; Pinar I, MD; Kokturk F, MD; Liman E, MD; Yağiz O, MD

**Ideggyogy Sz 2018;71(5–6):178–183.**

**Cél** – Rákos betegeknél az ischaemiás stroke a rák közvetlen hatása és a kezelés szövődménye is lehet. Ez az állapot negatívan befolyásolhatja e betegek követését és kezelését. A kutatás célja az ischaemiás stroke-ot szenvedett rákbetegek klinikai jellemzőinek, stroke-típusának és etiológiai jellemzőinek értékelése volt.

**Anyagok és módszerek** – Visszamenőleg értékeltük az akut stroke-kal kórházba került 100 beteget (57 férfi, 43 nő), akiknél 2011 és 2016 között rákos megbetegedést állapítottak meg. Rögzítettük a demográfiai jellemzőket, a betegséglokalizációt, a National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) -pontszámokat, a Rankin-skála-pontszámokat, a rák és a rákkezelések időtartamát.

**Eredmények** – A betegek átlagéletkora  $67,07 \pm 10,9$  év volt, a medián NIHSS-pontszám 5, a Rankin-skála átlagos értéke 4. A betegek 79%-ánál álltak fenn ischaemiás stroke kockázati tényezők, 21%-nál nem. Az atheroscleroticus stroke volt a leggyakoribb stroke-típus (49%,  $n=49$ ), cryptogen stroke 21%-ban ( $n=21$ ) jelentkezett. Emellett a betegek 63%-ánál a rák krónikus volt (hat hónapnál régebben állt fenn), a betegek 31%-a esetében hat hónapnál rövidebb ideje; a betegek 29%-ában jelentkezett metasztázis. A rosszindulatú daganatok közül a leggyakoribb a tüdőrák ( $n=23$ ), a gyomor-bélrendszeri rák ( $n=20$ ) és az emlőrák ( $n=16$ ) volt. A betegek 37%-a kemoterápiát, 29%-uk sugárterápiát kapott. A betegek 88%-a esetében állt fenn Carotid/Vertebral Doppler-USG abnormalitás.

Correspondent: Taşkın GÜNEŞ, MD, Istanbul Bahçelievler State Hospital, Department of Neurology; Kocasınan Merkez Mahallesi, Karadeniz Cd. No: 48, 34186, Bahçelievler, İstanbul.

Phone: +902124967000, e-mail: taskingunes@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-9343-0573>

Érkezett: 2017. december 14. Elfogadva: 2018. február 5.

cancer ( $n=16$ ) were the three most common. Moreover, 37% of the patients underwent chemotherapy, 29% underwent radiotherapy, and 88% of the patients had Carotid/Vertebral Doppler USG abnormalities.

**Conclusion** – Similar to what is stated in the literature, an atherosclerotic stroke was the most common type of stroke in the cancer patients. Stroke risk factors were not detected in 21% of the patients, and in the majority of the patients, atherosclerotic changes in the carotid artery were observed in the Doppler examinations. In the aetiology and prognosis of ischemic stroke, it is important to keep in mind the existence of cancer in addition to the classical stroke risk factors.

**Keywords:** cancer, ischemic stroke, thrombosis

**Következtetés** – A szakirodalomban leírtakhoz hasonlóan az atheroscleroticus stroke volt a leggyakoribb stroke-típus a rákos betegekben. A betegek 21%-ában nem észlelték stroke-kockázati tényezőket, és a betegek többségében a Doppler-vizsgálatok során az arteria carotis meszesedését figyelték meg. Az ischaemiás stroke etiológiájában és prognózisában fontos figyelembe venni a rák fennállását a klasszikus stroke-rizikófaktorok mellett.

**Kulcsszavak:** rák, ischaemiás stroke, thrombosis

Ischemic stroke and cancer, which are major public health problems, are related to each other in many ways, such as the patient's age, hypercoagulability and poor prognosis. Cerebrovascular disease is the second most common central nervous system pathology after cranial metastasis in cancer patients. Strokes have been observed in approximately 15% of cancer patients<sup>1,2</sup>, and the direct or indirect effects of cancer increase the risk of stroke. The side effects of the chemotherapeutic agents used in cancer treatment, head and neck radiotherapy (RT), tumour compression or sealing the vessels in the brain, coagulopathy leading to thrombosis or bleeding, and atherosclerosis can be considered among these effects<sup>2</sup>. Rarely, a stroke may also be the first sign of cancer<sup>3</sup>. In this study, we evaluated patients hospitalized with a diagnosis of ischemic stroke, who had a history of cancer or were diagnosed with cancer during the aetiological investigation.

## Materials and methods

We evaluated 100 patients (57 males and 43 females) suffering from acute ischemic strokes who had cancer histories or who were newly diagnosed with cancer during the investigation (2011–2016). The file records of the patients were evaluated retrospectively. The age, gender, systemic disease history, stroke risk factors, stroke type according to the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification, and stroke localization with the Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) score were recorded for all the patients. To assess the stroke severity, the patients' NIHSS and Rankin Scale scores upon admission were recorded.

The results of the cranial imaging, Carotid/Vertebral Doppler Ultrasonography (USG), magnetic resonance angiography (MRA) and transthoracic echocardiography examinations were evaluated. Moreover, the cancer type, cancer durations and treatments were also recorded.

## STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The data distribution was determined by the Shapiro-Wilk's test. The continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation, and the categorical variables were expressed as the frequency and percent. The categorical variables were compared using the chi-squared test. The Kruskal-Wallis test was used to determine the differences between three or more groups for the continuous variables. The Dunn's test was used as a post hoc test, if the Kruskal-Wallis test showed statistical significance. A  $p$  value of less than 0.05 was considered to be statistically significant for all the tests.

## Results

Fifty-seven of the patients (57%) were males and 43 (43%) were females, and their mean age was  $67.25 \pm 11$  years old. The median NIHSS score was 5 and median Rankin Scale score was 4. Moreover, 60% of the patients had hypertension (HT), 30% had diabetes mellitus (DM), 31% had atherosclerotic heart disease (AHD), 26% had hyperlipidaemia (HL), and 19% had atrial fibrillation (AF). Forty-five percent of the patients were smokers, 79% of

**Table 1.** Cancer type distribution

Cancer Type	n	Cancer Type	n
Lung	23	Gynaecological-Breast	16
Gastrointestinal	20	Breast	7
Colon	9	Endometrium	5
Stomach	5	Cervix	3
Pancreas	2	Ovarian	1
Rectum	2	Genitourinary	13
Liver-Bile Ducts	2	Prostate	8
Head-Neck	12	Bladder	5
Brain	6	Others	16
Larynx	3	Renal	5
Thyroid	1	Skin	5
Nasopharynx	1	Haematology	4
Eye	1	Bone	2

scores were seen in the head and neck malignancy cases. This condition was thought to be related to the inclusion of brain tumours in this group. In all the patients, the age, gender, NIHSS mean and Rankin Scale mean are shown in **Table 2**.

Carotid/Vertebral Doppler USG abnormalities were detected in 88% of the patients. In addition, 39% of all the patients underwent MRA examinations, and 39% of them had abnormal angiographies. Nine percent of the patients had carotid stenoses in only the symptomatic side (stenosis degree >70%, n=4; 50–69%, n=3; <50%, n=2), 8% had carotid stenoses in only the asymptomatic side (stenosis degree 50–69%, n=5; <50%, n=3), and 11% had bilateral carotid stenoses (stenosis degree of symptomatic side >70%, n=2; 50–69%, n=2;

**Table 2.** Cancer type, age, gender, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) means and Rankin Scale means in all patients

Cancer Type	Age (mean $\pm$ SD)	Gender (M/F)	NIHSS (mean $\pm$ SD)	Rankin (mean $\pm$ SD)
Lung (23)	63.39 $\pm$ 8.2	11/9	5.9 $\pm$ 5.8	2.26 $\pm$ 1.7
Gastrointestinal (20)	69.40 $\pm$ 12.4	18/5	7.4 $\pm$ 5.9	2.7 $\pm$ 1.4
Gynaecological-Breast (16)	69.75 $\pm$ 9.2	0/16	7.0 $\pm$ 8.1	2.2 $\pm$ 1.5
Genitourinary (13)	72.69 $\pm$ 9.6	12/1	5.3 $\pm$ 4.9	2.3 $\pm$ 1.9
Head-Neck (12)	61.58 $\pm$ 12.5	7/5	9.4 $\pm$ 6.8	3.3 $\pm$ 1.5
Others (Bone, Skin, etc.) (16)	66.31 $\pm$ 12.6	9/7	4.1 $\pm$ 5.8	1.8 $\pm$ 2.0

SD: standard deviation

the patients had stroke risk factors, and 21% had no stroke-related risk factors. According to the OCSF classification, in the first 3 groups, 52% had partial anterior circulation infarcts (PACI), 27% had posterior circulation infarcts (POCI), and 7% had total anterior circulation infarcts (TACI). Sixty-two percent of the patients had previous cancer diagnoses, while 38% of the patients had recent diagnoses. In addition, 29% of the patients had metastases, and 8% of the patients had family histories of cancer. Thirty-one percent of the patients were diagnosed with cancer within the last 6 months. The most frequently seen type of cancer was lung cancer (23%, n=23), the second was gastrointestinal system (GIS) cancer (20%, n=20), and the third was gynaecological-breast malignancy (16%, n=16). All the cancer groups and subtypes are shown in **Table 1**.

Thirty-seven percent of the patients had chemotherapy (CMT) and 29% had RT histories. The differences between the cancer groups in terms of the gender (p<0.001) and age (p=0.047) were significant. The most significant difference was between the genitourinary and lung cancer groups (p<0.013). The highest NIHSS and Rankin Scale

<50%, n=7). Isolated carotid intimal hyperplasia was detected in 54% of the patients, and the vertebral arterial flow was slow in 27% of the patients. Pathological echocardiography findings were present in 25 patients, and the most common cause of this pathology was a low ejection fraction (EF<55%). There was no significant relationship between the cancer type and echocardiography pathology (p=0.370). According to the TOAST classification, we documented that 49% (n=49) had atherothrombotic strokes, 28% (n=28) had cardioembolic strokes, 2% (n=2) had lacunar strokes, and 21% (n=21) had cryptogenic strokes as the aetiologies. There was no significant difference between the TOAST groups in terms of the age (p=0.052), gender (p=0.651), NIHSS score ( ) and Rankin Scale score (p=0.058). In addition, no significant differences were found between the TOAST groups in terms of an old or new diagnosis of cancer (p=0.702), the presence of metastasis (p=0.442) and a family history of cancer (p=0.702).

There was no statistically significant difference between the TOAST groups and a CMT history (p=0.377), but a significant difference was detected

**Table 3.** Stroke aetiology distribution according to the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification

TOAST (N%)	Cancer Type						Total
	GIS	Lung	Gynaecological and breast	GUS	Head and neck	Others	
AS	11 (55)	11 (47.8)	5 (31.3)	4 (30.8)	7 (53.8)	11 (68.7)	49 (49)
CE	6 (30)	5 (21.7)	7 (43.8)	6 (46.2)	1 (15.4)	3 (18.7)	28 (28)
LS	0	1 (4.34)	0	0	0	1 (6.3)	2 (2)
Cryptogenic	3 (15)	6 (26.0)	4 (25)	3 (23.1)	4 (30.8)	1 (6.3)	21 (21)

GIS: gastrointestinal system, GUS: genitourinary system, AS: atherothrombotic stroke, CE: cardioembolic, LS: lacunar stroke

with an RT history ( $p=0.047$ ). Although the number of patients without RT was higher than those treated with RT, the incidence of cryptogenic strokes was higher in the group receiving RT. There were no significant differences between the TOAST groups in terms of the presence of DM ( $p=0.432$ ), HT ( $p=0.235$ ) and HL ( $p=0.349$ ), but the differences between AHD ( $p=0.001$ ) and AF ( $p<0.001$ ) were significant. Interestingly, the atherothrombotic stroke and cryptogenic stroke rates were higher, despite the absence of AHD and AF. The difference between the TOAST groups was not significant ( $p=1.000$ ) in terms of smoking ( $p=0.627$ ), alcohol use ( $p=1.000$ ) and Doppler abnormalities. In addition, there were no significant relationships between the cancer types and the TOAST groups ( $p=0.312$ ). The distribution between the TOAST groups and cancer types is shown in **Table 3**. In terms of the NIHSS ( $p=0.065$ ) and Rankin Scale ( $p=0.131$ ) scores, the differences between the cancer groups were not significant. Similarly, there was no significant difference between the age and cancer type ( $p=0.099$ ).

## Discussion

Thromboembolism is a common complication in systemic cancer cases. In addition, an ischemic stroke is an important complication, and it occurs 1.5 times more frequently in cancer patients than in the normal population<sup>4</sup>. Previous studies have shown that ischemic strokes develop in about 7% of cancer patients during the follow-up, and 15% have stroke lesions at autopsy<sup>4,5</sup>.

It has been reported that ischemic stroke may develop via different mechanisms, depending on the type and stage of the cancer and the treatment applied<sup>4-6</sup>. Among these mechanisms, direct tumour-associated invasions, embolisms, nonbacterial thrombotic endocarditis, hyperviscosity, coagu-

lation disorders, infections, complications related to the treatment (CMT causing coagulopathy, such as with cisplatin, methotrexate, L-asparaginase and bevacizumab, or RT effects, such as post-radiation vasculopathy) and the paraneoplastic status can be sequenced<sup>3,5-7</sup>. Each of these conditions may vary according to the type of cancer. For example, disseminated intravascular coagulation (DIC) is seen more frequently in mucous adenocarcinomas of the gastric system, pancreas, lungs, ovaries and prostate and in myeloproliferative diseases. However, haemorrhagic strokes in leukaemia and cerebral venous thromboses in haematological malignancies are more common<sup>6</sup>. In previous studies evaluating cancer and stroke, heart or lung tumour induced direct tumour embolisms, neoplastic aneurysms (choriocarcinoma), vascular infiltration dependent on leptomeningeal metastasis, the direct vascular compression of parasellar or extracranial tumours, and DIC are listed among the other factors<sup>2,8</sup>. Adenocarcinomas are reported as the most common type (40%) in studies that examined the relationship between cancer and stroke<sup>9</sup>. Lung, bladder, gastric, colon, ovarian and pancreatic cancers are most often associated with thrombosis<sup>3</sup>. Especially, mucinous tumours have significance in recurrent thromboembolisms and cryptogenic strokes<sup>6</sup>. Bang et al. showed that lung cancer was the most common, and the others were stomach and colorectal cancers, respectively. However, they did not find any difference in the clinical findings between the stroke patients with and without cancer<sup>10</sup>. Similarly, in our study, lung cancer was the most frequently seen type, and we did not find any difference in the clinical findings between the cancer groups.

Some previous studies related to stroke and cancer have indicated that ischemic lesions are usually embolic features with a cryptogenic aetiology, and that lacunar strokes are rarely seen<sup>7,11</sup>. Recently, some studies have suggested that strokes are associated with atherosclerosis at a rate of 14.5–20% in



**Table 4.** Lesion localization distribution according to the Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) score

OCSP	GIS	Lung	Cancer Type Gynaecological and breast	GUS	Head and neck	Others
LACI N (%)	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (6.3)
PACI	7 (35)	16 (69.6)	9 (56.3)	7 (53.8)	4 (30.8)	9 (56.3)
PACI-Bilateral	1 (5)	0	0	0	0	1 (6.3)
PACI+POCI	1 (5)	0	1 (6.3)	1 (7.7)	5 (41.7)	0
POCI	8 (40)	6 (26.1)	2 (12.5)	4 (30.8)	2 (16.2)	5 (31.3)
POCI-Bilateral	1 (5)	0	0	1 (7.7)	0	0
TACI	2 (10)	0	4 (25)	0	1 (7.7)	0
Total	20	23	16	13	12	16

GIS: gastrointestinal system, GUS: genitourinary system, LACI: lacunar infarct, PACI: partial anterior circulation infarct, POCI: posterior circulation infarct, TACI: total anterior circulation infarct

cancer patients<sup>2, 3</sup>. In our study, the majority of the strokes were atherothrombotic. Our study seems to be supported by the literature with respect to medium and large-sized artery involvement due to atherosclerosis in cancer patients. As shown in **Table 4**, infarcts were seen most frequently as anterior system strokes, while lacunar infarcts (LACIs) were detected in only 2 patients. However, the reason for the low rate of LACIs may be that the patients who were hospitalized were urgently referred to our clinic, and that they were in a severe condition, while those with mild strokes were followed mostly by outpatient services or treated remotely. The risk of stroke was 2.6% in the patients undergoing head and neck region RT, while the ratio was 0.26% for those not undergoing RT<sup>12</sup>. RT can lead to an ischemic stroke in the anterior system by creating carotid stenosis<sup>13</sup>. In this study, we observed that the patients undergoing RT often developed partial anterior circulation infarcts (PACIs), and interestingly, the number of cryptogenic strokes was higher in the group receiving RT.

In addition to cancer, an increase in the susceptibility to thrombosis, increased age, obesity and the presence of other systemic diseases also indirectly increase the risk of stroke. Several studies have shown that the vascular risk profiles of cancer patients are similar when compared to those patients without cancer who were admitted to the stroke unit<sup>14, 15</sup>. In general, the clinical strokes in cancer patients exhibit characteristics similar to patients who are not cancer patients. Specifically, non-stroke thromboembolisms, such as pulmonary embolisms and deep vein thromboses (DVTs), are frequently associated with DIC in advanced cancer patients. Therefore, it is recommended that the platelet counts, coagulation parameters, D-dimer levels, fibrinogen and fibrin degradation products

be examined in these patients<sup>6, 7</sup>. Previous research has shown that the plasma D-dimer level is a marker for the diagnosis and treatment response in cancer-related strokes<sup>11</sup>, but we could not evaluate the D-dimer levels or the other related laboratory parameters. Although the most common cause of stroke was atherosclerosis, cardioembolic and cryptogenic strokes were detected in 49% of the patients. Interestingly, atherosclerosis of the carotid artery, such as hyperplasia or stenosis was also common. Undoubtedly, this may be related to the fact that the average patient age was around 60 years old. It will be more meaningful to evaluate this finding in cases involving young stroke patients or in studies involving a control group.

Transoesophageal echocardiography and transcranial Doppler (TCD) USG are recommended to evaluate emboli in cryptogenic cases, in addition to the stroke-related risk factors that are involved in cancer stroke treatment<sup>7, 10</sup>. Anticoagulation therapy is recommended in cases of recurrent strokes or in patients with embolic signals in the TCD USG. It is also important to protect patients from thromboembolic events, such as DVTs and pulmonary embolisms. In our clinical observation, there was no difference in the incidence of DVTs or pulmonary embolisms in terms of the presence of cancer between the stroke patients. This may be related to the initiation of prophylactic treatment for the thromboembolisms in all our cases. It would be appropriate to state this as an objective evaluation. The limitations of our study included the inability to assess the blood tests (especially the D-dimer, fibrinogen and other coagulation parameters) and the inability to obtain data on the patients' post-discharge prognoses.

In conclusion, similar to what has been discussed in the literature, atherosclerotic stroke was the most

common type of ischemic stroke in the cancer patients in our study. All of the patients had mild to moderate stroke severities. The majority of the cases were PACIs, and most of the cases had carotid artery abnormalities. In all the cancer types, the cryptogenic stroke rate was close to the cardioembolic stroke rate, although it was not statisti-

cally significant. This suggests that it may be necessary to investigate cancer as an aetiological cause in cryptogenic stroke cases.

# CONFLICT OF INTEREST

*The authors declare that they have no conflicts of interest with regard to this research.*

## REFERENCES

1. Haller S, Lyrer P. Malignancy and stroke. *Semin Cerebrovasc Dis Stroke* 2005;5:47-54. <https://doi.org/10.1053/j.scds.2005.04.013>
2. Saynak M, Çaloğlu VY, Alas RC, et al. Radiotherapy and stroke. *UHOD* 2007;17:112-7.
3. Cerrahoğlu TŞ, Güler A, Şirin H, Çelebisoy N. Stroke and cancer association: Analysis of 30 patients. *Ege Journal of Medicine* 2013;52(3):155-9.
4. Chen Y, Zeng J, Xie X, Wang Z, Wang X, Liang Z. Clinical features of systemic cancer patients with acute cerebral infarction and its underlying pathogenesis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):4455-63.
5. Gökçe M, Demirpolat G. Ischemic stroke in patients with systemic cancer: case report involving eight cases and review of literature. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(4):450-5.
6. Nazlıel B. Cancer, paraneoplastic syndromes and stroke. *Türkiye Klinikleri J Neurol - Special Topics* 2014;7(4):125-31.
7. Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and cancer - A complicated relationship. *J Neurol Transl Neurosci* 2014;2(1):1039.
8. Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W. Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand* 2009;119(1):1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01059.x>.
9. Li SH, Chen WH, Tanga Y, Rau KM, Chen YY, Huang TL, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: A retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;108(2):150-6. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.03.008>
10. Bang OY, Seok JM, Kim SG, Hong JM, et al. Ischemic stroke and cancer: Stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. *J Clin Neurol* 2011;7(2): 53-9. <https://doi.org/10.3988/jcn.2011.7.2.53>
11. Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, et al. Hypercoagulability and Mortality of Patients with Stroke and Active Cancer: The OASIS-Cancer Study. *J Stroke* 2017;19(1):77-87. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00570>
12. Scott AS, Parr LA, Johnstone PA. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: A systematic review. *Radiother Oncol* 2009;90(2):163-5. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.12.019>
13. Olubunmi KA. Neck irradiation, carotid injury and its consequences. *Oral Oncol* 2004; 40: 872-8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2003.12.005>
14. Stefan O, Vera N, Otto B, Heinz L, Wolfgang G. Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol* 2009;94:221-6. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9818-3>
15. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurol* 2004;62:2025-30. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129912.56486.2B>

# EPILEPSZIÁS BETEGEK ÉLETMINŐSÉG-VIZSGÁLATA A MEGKÜZDÉSI STRATÉGIÁKKAL ÉS A BETEGSÉGÉSZLELÉSEL ÖSSZEFÜGGÉSBEN

KOVÁTS Daniella<sup>1</sup>, CSÁSZÁR-NAGY Noémi<sup>1</sup>, JUHOS Vera<sup>2</sup>, SALLAY Viola<sup>3</sup>, BÉKÉS Judit<sup>4</sup>, FABÓ Dániel<sup>5</sup>,  
KELEMEN Anna<sup>5</sup>, KURIMAY Tamás<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Nemzeti Közzolgálati Egyetem, Budapest

<sup>2</sup>Felnőtt és Gyermek Epilepszia Rendelés, Budapest

<sup>3</sup>Szegedi Tudományegyetem, Szeged

<sup>4</sup>Juhász Pál Epilepszia Centrum, Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

<sup>5</sup>Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

<sup>6</sup>Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak, Budapest



Hungarian | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0184> | [www.elitimed.hu](http://www.elitimed.hu)

## ASSESSMENT OF HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE AMONG EPILEPTIC PATIENTS IN THE CONTEXT OF COPING STRATEGIES AND SUBJECTIVE DISEASE PERCEPTION

Kováts D; Császár-Nagy N, MD; Juhos V, MD;  
Sallay V, PhD; Békés J, MD; Fabó D, MD; Kelemen A, MD;  
Kurimay T, MD

*Ideggyogy Sz* 2018;71(5-6):184-196.

**Célkitűzés** – Az epilepsziás betegek pszichoszociális állapotát és életminőségét jelentősen meghatározza a rohamok neuropszichológiai következményei mellett a betegséghez társuló komorbid zavarok megléte, így a depresszió, a szorongás és a betegség szubjektív megélése (Whitehead et al. 2015; Goldstein et al. 2005).

Epilepsziások körében vizsgáltuk, hogy az életminőséget, a társuló depressziót és szorongás állapotát a rohamok neuropszichológiai megléte mellett hogyan befolyásolja a szubjektív betegségészlelés, valamint a megküzdési stratégiák.

**Módszerek** – A betegeket önkitöltős kérdőívek segítségével vizsgáltuk, melyekkel a szociodemográfiai változók és betegségváltozók mellett rákérdeztünk pszichoszociális állapotukra (HADS, Beck-féle Depresszió Skála), az életminőségre (Qolie-31), a megküzdési stratégiákra (FKV-LIS), valamint a betegség szubjektív észlelésére (IPQ-R). A vizsgálat alanyai, összesen 170 fő, 18–70 év közötti epilepsziás beteg adatfelvételére került sor. A vizsgálati személyek egy országos intézet, egy regionális kórház, valamint két

**Purpose** – Psychosocial condition and life quality of epileptic patients are greatly determined by the existence of the disease-related comorbid disorders, like depression, anxiety, and the subjective disease perception, as well as the neuropsychological consequences of the seizures. (Whitehead et al. 2015; Goldstein et al. 2005). It has been examined in patients living with epilepsy how subjective disease perception and coping strategies influence life quality, comorbid depression and the condition of anxiety.

**Methods** – Study patients were asked to fill in a self-completion questionnaire, which examined their psychosocial condition (HADS, Beck Depression Scale), life quality (Qolie-31), coping strategies (FKV-LIS), and subjective disease perception (IPQ-R), as well as sociodemographic and disease variables. The subjects of the study: the data of epileptic patients between the age of 18 to 70 was recorded. Patients were selected from the adult outpatients of a national centre, a regional hospital and two private health care centres located in Budapest.

Levelező szerző (correspondent): KOVÁTS Daniella, Nemzeti Közzolgálati Egyetem;  
1107 Budapest, Somfa u. 8. Telefon: (06-30) 847-6806, e-mail: ktsdaniella@gmail.com

Érkezett: 2018. március 23. Elfogadva: 2018. április 25.

budapesti magánrendelő felnőtt ambuláns, bejáró betegek közül kerültek ki.

**Eredmények** – A többváltozós lineáris regresszióanalízis alapján a Beck-féle depresszió ( $\beta$  koefficiens =  $-0,351$ ,  $t=-4,703$ ,  $p<0,001^{**}$ ), a Depressziós megküzdési stratégia (FKV Dep) ( $\beta$  koefficiens =  $-0,235$ ,  $t=-3,123$ ,  $p=0,002^{**}$ ), az Egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\beta$  koefficiens =  $0,232$ ,  $t=3,643$ ,  $p<0,001^{**}$ ), a vizsgálati személy neme (nő) ( $\beta$  koefficiens =  $-0,162$ ,  $t=-3,008$ ,  $p=0,003^{**}$ ), az IPQ következmények ( $\beta$  koefficiens =  $-0,161$ ,  $t=-2,572$ ,  $p=0,012^{*}$ ), az Aktív megküzdési stratégia (FKV Akt) ( $\beta$  koefficiens =  $0,146$ ,  $t=2,572$ ,  $p=0,012^{*}$ ), a Rohamtípus milyensége ( $\beta$  koefficiens =  $-0,138$ ,  $t=-2,527$ ,  $p=0,013^{*}$ ), valamint az Alvásminőség ( $\beta$  koefficiens =  $-0,125$ ,  $t=-1,995$ ,  $p=0,049$ ) az életminőség-összpontszám varianciájának 75,6%-át magyarázza (model3:  $F=33,333$ ,  $p<0,001^{**}$ , adjusted  $R^2=0,733$ ).

**Következtetések** – Epilepsziás betegek körében a szubjektív betegségszélés (IPQ-R) faktorai közül legjelentősebb szerepe a betegség testi, lelki és szociális következményeinek van. A rohamok kiszámíthatatlansága mellett a negatív érzelmi reprezentációnak is meghatározó a befolyása. Az érzelmi reprezentációnak, a ciklikusságnak és a betegséghoherenciának nagy szerepe van a betegséghez társuló negatív érzelmekkel való megbirkózásban.

**Kulcsszavak:** epilepszia, életminőség, megküzdési stratégiák, betegségszélés

**Results** – Based on the multiple regression analysis. Beck's depression ( $\beta$  coefficient =  $-0.351$ ,  $t=-4.703$ ,  $p<0.001^{**}$ ). Depressive coping strategy (FKV Dep) ( $\beta$  coefficient =  $-0.235$ ,  $t=-3.123$ ,  $p=0.002^{**}$ ). Subjective health perception ( $\beta$  coefficient =  $0.232$ ,  $t=3.643$ ,  $p<0.001^{**}$ ). Sex (women;  $\beta$  coefficient =  $-0.162$ ,  $t=-3.008$ ,  $p=0.003^{**}$ ). IPQ consequences ( $\beta$  coefficient =  $-0.161$ ,  $t=-2.572$ ,  $p=0.012^{*}$ ). Active coping strategy (FKV Akt;  $\beta$  coefficient =  $0.146$ ,  $t=2.572$ ,  $p=0.012^{*}$ ). Type of seizure ( $\beta$  coefficient =  $-0.138$ ,  $t=-2.527$ ,  $p=0.013^{*}$ ), and Sleep quality ( $\beta$  coefficient =  $-0.125$ ,  $t=-1.995$ ,  $p=0.049$ ) explain some 75.6% of the variance of life quality's total score (model3:  $F=33.333$ ,  $p<0.001^{**}$ , adjusted  $R^2=0.733$ ).

**Conclusions** – Among the factors of the subjective disease perception (IPQ-R), the physical, mental and social consequences play the most important role. Similarly, the impact of negative emotional representation, as well as the erratic nature of the seizures are decisive. Emotional representation, cyclicity and disease coherence have an important role in coping with disease-related negative emotions.

**Keywords:** epilepsy, life quality, coping strategies, disease perception

## Bevezetés

### EPILEPSZIABETEGSÉG ÉS SZUBJEKTÍV BETEGSÉGSZÉLÉS

Az epilepszia krónikus, neurológiai betegség, melynek számos fizikai és pszichoszociális következménye van, a társuló komorbid zavarok által meghatározva. A klinikai mintákon végzett kutatások eredményei alapján a betegek 20–55%-ánál jelentkezik depresszió, melynek előfordulása magasabb más, nem neurológiai betegségekhez viszonyítva<sup>1</sup>. A depresszió mellett jelentős szerepe van a szorongásnak, valamint a betegség szubjektív észlelésének is<sup>2</sup>. Epilepsziás betegeknél a társuló szorongást, valamint a megküzdés mértékét jobban meghatározza a szubjektív betegségszélés, mint maguk a betegségváltozók<sup>3</sup>.

E betegek pszichoszociális jóllétét a rohamok neuropszichológiai következményei, a gyógyszeres mellékhatások előfordulása, valamint az antiepileptikumokra való válaszkészség is befolyásolja<sup>4,5</sup>.

A neurológiai megbetegedésekben releváns kérdés a betegségszélés szubjektív alakulása, mert az jelentős meghatározója az egészséggel kapcsolatos életminőségnek<sup>6,7</sup>.

Számos krónikus betegségben bizonyították, hogy a betegségszélés, a betegséggel kapcsolatos meggyőződések együtt járnak a depresszióval, és módosító tényezőként befolyásolják az életminőség alakulását<sup>8,9</sup>. Shallcross és munkatársai (2015) vizsgálatukban megállapították, hogy a negatív betegségszélés mediáló tényező a depresszió és az életminőség között, és módosítható változóként meghatározó fókusz a beavatkozásoknak<sup>10</sup>. Ji és munkatársai (2016) epilepsziás betegek és krónikus májbetegség összehasonlító vizsgálatában úgy találták, hogy a betegséggel kapcsolatos érzelmi reprezentáció bizonyult rosszabbnak az epilepsziásoknál, és e faktornak, valamint az idői lefolyás ciklikusságát vizsgáló dimenzióknak volt meghatározó szerepe a betegségszélésben. Emellett hangsúlyozták a szociális támogatottság, a megküzdési stílus, a rohamgyakorlás és az antiepileptikumok (mono- vagy politerápia) befolyásoló szerepét is<sup>11</sup>. Güler és munkatársai (2017) úgy találták, hogy a betegséghoherenciának és a betegség következményeinek szubjektív észlelése a meghatározó<sup>12</sup>. Fiatalok körében is megerősítést nyert Rizou és munkatársai (2015) vizsgálatában, hogy azok, akik úgy gondolták, hogy betegségük hosz-



szabb ideig tart, kevesebb a személyes kontrolljuk és úgy érzik, hogy a betegség keltette érzelmek negatívabbak, magasabb szintű distresszről számolnak be<sup>13</sup>.

Az IPQ teszt által mért szubjektív betegségszlelés a *Leventhal* és munkatársai (1998) által kialakított önszabályozó modellen alapul, ami hangsúlyozza, hogy a betegek hiedelemrendszere, mentális reprezentációi a betegséggel összefüggésben befolyásolják a hozzáállásukat betegségükhöz és kezelésükhöz. E nézetek kialakítják a megküzdési stílust, befolyásolják a beteg érzelmi állapotát, a társuló szorongás és depresszió mértékét, hatással vannak a beteg szociális életére, életminőségének alakulására<sup>14</sup>.

*Mirnic* és munkatársai (2001) epilepsziások körében útanalízis alkalmazásával úgy találták, hogy három lehetséges látens faktor áll a mért hangulati változók és az emocionális alkalmazkodás hátterében (a társas támogatás, az emocionális well-being és a családi milió). A vizsgált megküzdési stratégiák közül a vágyteljesítő fantáziáknak, valamint a kognitív/aktív megküzdési stratégiáknak volt eltérő hatásuk. A maladaptív stratégiák alkalmazásának a hiánya kevesebb emocionális problémával és jobb interszónális alkalmazkodással járt együtt, míg a kognitív/aktív megküzdési stratégiáknak meghatározó szerep jutott a munka világához való alkalmazkodásban. Az eredmények alapján elmondható, hogy a megküzdési stratégiáknak moderátor szerepük van a betegek emocionális alkalmazkodásában, valamint hétköznapi funkcionálásukban<sup>15</sup>.

*Westerhuis* és munkatársai (2011) úgy találták, hogy a passzív megküzdési stílus 45%-ban magyarázta az életminőség mentális komponensét, ami sokkal meghatározóbb volt a rohamváltozókhoz képest. Emellett az epilepsziás betegek az elkerülő megküzdési stratégiát alkalmazták, a nők pedig kevesebb aktív megküzdést használtak a dán populációban mért adatokhoz képest<sup>16</sup>. *Lua* és munkatársai (2012) úgy találták, hogy a rosszabb életminőségű személyek többször alkalmazták a tagadás stratégiáját, a drogfogyasztást, a maladaptív viselkedési válaszokat, a ventilálást és az önhibáztatást<sup>17</sup>. Hasonlóan *Livneh* és munkatársai (2001) gyakrabban találták érzelmi fókuszú megküzdési stratégiákat, haragot, agressziót és sírást e betegek körében<sup>18</sup>. Ezzel szemben a jobb életminőséget mutató betegek többször alkalmazták a pozitív újra-keretezés technikáját, a tervezést és a spirituális megküzdési stratégiákat. Az előbbi kettő a problémafókuszú megküzdési stratégiákhoz kapcsolódik.

A Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV-LIS), amit *Tiringer* és munkatársai validáltak

2011-ben, alkalmas különböző, a betegséggel összefüggő megküzdési stratégiák tanulmányozására, így méri a depresszív, elterelő, aktív, spirituális és bagatellizáló megküzdési módokat. A teszt önkitöltős, 35 tételből áll, és egy 5-fokú Likert-skála mentén válaszolnak a betegek az egyes tételekre<sup>19</sup>.

Korábbi vizsgálataink eredményeire támaszkodva, ahol az életminőséget befolyásoló tényezők között a szubjektív betegségszlelésnek is szerepe volt, jelen vizsgálatunkban azzal a céllal vizsgáltuk a betegeket, hogy az életminőséget befolyásoló szubjektív betegségszlelést és a megküzdési stratégiák hatását felmérjük.

## Módszerek

### VIZSGÁLATI SZEMÉLYEK

Vizsgálatunkban összesen 170 fő 18–70 év közötti epilepsziás beteg adatfelvételére került sor. A vizsgálati személyek egy országos intézet, egy regionális kórház, valamint két budapesti magánrendelő felnőtt ambuláns, bejáró betegei közül kerültek ki. A minta vétele véletlenszerűen történt, a vizsgálati személyek beválasztási kritériumai között a következők szerepeltek:

- egy éve fennálló szakorvos által diagnosztizált epilepsziabetegség;
- 18–70 év közötti életkor;
- befejezett általános iskola;
- rendszeres részvétel az időszakos orvosi ellenőrzésen;
- nem volt sebészeti beavatkozás;
- a betegség kontrollálása antiepileptikummal (nem rohammentes betegek);
- a beteg tájékoztatott beleegyezését adta a vizsgálatban való részvétel kapcsán.

Kizárási kritériumok:

- súlyos, krónikus, az epilepsziától eltérő betegség;
- kórházi kezelést igénylő állapot;
- alkohol- vagy kábítószer-függőség;
- PNES (psychogenic non-epileptic seizures).

A vizsgálati eljárás az ETT-TUKEB etikai engedélyével (ETT-TUKEB, Budapest, Hungary; registration No. 25962-0/2010/1018EKU(1010/PI/10), 24 January 2011) történt, a betegek írásbeli tájékoztatást kaptak, és beleegyezési nyilatkozatot tölthettek ki a tesztek kitöltésével kapcsolatban.

### VIZSGÁLATI ELJÁRÁS

A vizsgálati személyeket arra kértük, hogy az általunk elkészített Pszichoszociális Állapotfelmérő

Füzetet töltsék ki. Rákérdeztünk a szociodemográfiai adatokra, valamint a pszichoszociális állapotra általános és specifikus mérőskálák segítségével. A pszichoszociális tényezők közül a depressziót Beck-féle Depresszióskálával<sup>20, 21</sup>, a szorongást, valamint a depressziót a Hospital Anxiety and Depression Scale használatával mértük<sup>22, 23</sup>. Az életminőség felmérése során a specifikus Qolie-31 teszt használatára került sor<sup>24, 25</sup>. A rohamváltozókkal kapcsolatos adatokat a betegek ambuláns lapjainak feldolgozásával vizsgáltuk. A megküzdési stratégiák mérésére a *Fritz Muthny* (1989) által kifejlesztett, és *Tiringer* és munkatársai (2011) által validált FKV-LIS tesztet használtuk<sup>26, 27</sup>. A *Moss-Morris* által kifejlesztett szubjektív betegségészlelés mérésére pedig a *Reinhardt Melinda* (2007) által elkészített Szubjektív Betegségészlelést mérő Kérdőívet (IPQ) alkalmaztuk<sup>28</sup>.

#### ADATELEMZÉS

Mivel a vizsgált változók közül néhány nominális változó, ezért nem parametrikus statisztikai eljárások alkalmazására is sor került<sup>29</sup>. Az adatok keresztmetszeti vizsgálata során Pearson- és Spearman-féle korrelációt, illetve parciális korrelációkat számoltunk az Qolie-31 összpontszáma, valamint egyes alskálái, a pszichoszociális állapotot mérő skálák összpontszámai között. A különböző csoportokat egy szempontos varianciaanalízis segítségével hasonlítottuk össze, amit részint kiegészítettük a normalitás hiánya miatt a Kruskal–Wallis-teszttel, részint pedig a Levene-teszt jelzései nyomán robusztus (Welch- és Brown–Forsythe-) varianciaanalízist alkalmaztunk.

Post-hoc teszteknek Tukey-, illetve Games–Howell-féle tesztet alkalmaztunk<sup>30–32</sup>.

Többszörös regresszioanalízis segítségével vizsgáltuk a változók hatását a Qolie-31 összpontszámaira és alskáláira. A statisztikaisignifikanciaszint  $p=0,05$ .

## Eredmények

A vizsgálatban a betegek közül 71 volt férfi és 99 vizsgálati személy volt nő. A vizsgálati személyek átlagéletkora: 36,92 (std: 12,33) év volt. A szociodemográfiai adatok feltérképezése során rákérdeztünk a vizsgálati személyek családi állapotára, gyermekeik számára, lakóhelyükre, iskolai végzettségükre, jogi helyzetükre, az elmúlt két évben előforduló stresszorokra, a dohányzás- és alkoholfogyasztásra, a testmozgásra, az alvásminőségre és az alvásminőségre (**1. táblázat**). A betegségvál-

tozók közül vizsgáltuk az epilepsziabetegség fennállásának időtartamát, a rohamtípust és a rohamgyakoriságot, valamint az alkalmazott antiepileptikumokat, mely adatokat az ambuláns lapokon rögzítettek alapján gyűjtöttük (**2. táblázat**).

A pszichoszociális skálák adatait a **3. táblázat** tartalmazza. A depresszió mérésére használt HADS-teszt alapján a mintában szereplő betegek 32,9%-a (azaz 56 személy) mutatott a teszten olyan magas pontszámot, ami depresszióra is utalhat. A HADS-teszt alapján a betegek közül 29 fő (17,1%) adott enyhe depresszióra, 12 fő (7,1%), mérsékelt depresszióra, 14 fő (8,2%) közepesen súlyos depresszióra és 1 fő (0,6%) nagyon súlyos depresszióra utaló pontszámot (**3. táblázat**).

Ugyanakkor a Beck-féle 9 tételes Depresszió Skála eredményei alapján a betegek 79,6%-a (133 fő) nem mutat depressziót, 18% (30 fő) pontszáma enyhe depresszióra utal, 2,4% (4 fő) pontszáma pedig közepes szintű depresszióra. A HADS Szorongás skálája alapján a vizsgált személyek 47%-a mutat szorongást, összesen 79 fő (**3. táblázat**).

A szedett antiepileptikumok hatóanyag szerinti csoportosításban a következők: oxcarbazepin 15 fő (9,3%), valproat 57 fő (35,2%), carbamazepin 48 (29,6%), phenytoin 4 fő (2,5%), phenobarbital, primidon 2 fő (1,2%), clonazepam, clobazam 47 fő (29%), lamotrigin 70 fő (43,2%), felbamát 4 fő (2,5%), gabapentin 4 fő (2,5%), topiramát 14 fő (8,6%), levetiracetam 45 fő (27,8%), zonisamid 11 fő (6,8%), lacosamid 12 fő (7,4%) és 1 fő sultiam (0,6%), valamint rufinamid 1 fő (0,6%).

Az életkor és az egyes pszichoszociális skálák korrelációs együtthatóit vizsgálva az életkor egyedül a HADS-alskálákkal (HADS Dep:  $r=0,339^{**}$ , HADS Anx:  $r=0,210^{**}$ ) és a Beck-féle depressziós skálával (Beck Dep:  $r=0,274^{**}$ ), valamint az IPQ Betegségkoherencia skálájával ( $r=0,336^{**}$ ) mutatott gyenge együtt járást.

#### A SZOCIDEMOGRAFIAI TÉNYEZŐK HATÁSA A PSZICHOSZOCIALIS SKÁLÁK ALAKULÁSÁRA

A megküzdési stratégiák közül a *depressziós megküzdési stratégiában* eltérések mutatkoztak a vizsgálati személy jogi helyzete ( $\chi=28,609$   $p=0,005^{**}$ ), a munkahely elvesztésétől való félelem ( $\chi=28,609$   $p=0,005^{**}$ ), az elmúlt két évben előforduló stresszorok mennyisége ( $\chi=8,373$   $p=0,015^{*}$ ), az egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\chi=31,038$   $p<0,001^{**}$ ), az alvásminőség ( $\chi=11,343$   $p=0,045^{*}$ ), valamint az alvásminőség ( $\chi=20,501$   $p<0,001^{**}$ ) terén.

A kategoriális változók közül a *vallásos megküzd-*

**1. táblázat.** A szociodemográfiai változók leíró statisztikája

Változók	Átlagok (std) vagy a betegek száma százalékosan
Életkor (évek)	36,92 (std: 12,33)
Nemek (férfi/nő)	71/99
Családi állapot (egyedülálló/kapcsolatban élő)	76/94 (44,7% egyedülálló)
Gyerekek száma (nincs/van)	92/78 (54,11% nincs gyermeke)
Lakóhely (település)	
főváros	86 (50,6%)
megyeszékhely	11 (6,5%)
város	50 (29,4%)
falu/község	23 (13,5%)
Város/falu	147/23 (86,5% városban él)
Iskolai végzettség	
kevesebb, mint 8 általános	1 (0,6%)
8 általános	20 (11,8%)
szakmunkásképző	28 (16,6%)
gimnázium/szakközépiskola	69 (40,8%)
főiskola	37 (21,9%)
egyetem	14 (8,3%)
Iskolai végzettség (évek)	12,57 (std:2,39)
Jogi helyzet	
Aktív dolgozó	63 (37,5%)
Gyes/Gyed	7 (4,2%)
Munkanélküli	12 (7,1%)
Betegállomány	1 (0,6%)
50% munkaképesség csökkentett	14 (8,3%)
67% munkaképesség csökkentett	28 (16,7%)
100% munkaképesség csökkentett	5 (3%)
Saját jogon nyugdíjas és dolgozik	2 (1,2%)
Saját jogon nyugdíjas és nem dolgozik	10 (6%)
Tanuló	18 (10,7%)
Háztartásbeli	1 (0,6%)
Eltartott	2 (1,2%)
Egyéb	5 (3%)
Stresszorok (az elmúlt két évben) igen/nem	125/45 (72,9% volt stresszor)
Dohányzás (nem/igen)	136/34 (80% nem dohányzik)
Alkoholfogyasztás (nem/igen)	111/57 (66,1% egyáltalán nem fogyaszt alkoholt)
Testmozgás (igen/nem)	99/69 (41,1%)
Alvásmennyiség	
4 óránál kevesebb	2 (1,2%)
5 óránál kevesebb	13 (7,7%)
6 óránál kevesebb	31 (18,3%)
7 óránál kevesebb	48 (28,4%)
8 óránál kevesebb	56 (33,1%)
>8 óra	19 (11,2%)

dési stratégiában eltérések mutatkoztak  $p < 0,05$  szignifikanciaszinten a vizsgálati személyek neme [ $F(1;163)=4,346$   $p=0,039^*$ ] (nőknél magasabb pontszám), a beteget ért stresszorok [ $F(2;162)=3,632$   $p=0,029^{**}$ ], és az egészségi állapot szubjektív megítélése [ $F(4;158)=4,06$   $p=0,004^{**}$ ] mentén.

A bagatellizálás megküzdési stratégia alkalmazásában pedig  $p < 0,05$  szignifikanciaszinten eltérések mutatkoztak a jogi helyzet ( $\chi=22,796$   $p=0,03^*$ ) mentén, az egészségi állapot szubjektív megítélése

( $\chi=14,200$   $p=0,007$ ), valamint az alvásminőség ( $\chi=13,376$   $p=0,01$ ) alapján.

A kategoriális változók közül az életminőséget befolyásoló tényezőkben szignifikáns eltérés mutatkozott a vizsgálati személy neme [ $F(1;112)=7,633$   $p=0,007^{**}$ ], az alvásmennyiség [ $F(5;107)=3,645$   $p=0,004^{**}$ ], a munkahely elvesztésétől való félelem [ $F(3;67)=5,4$   $p=0,002^{**}$ ], az egészségi állapot szubjektív megítélése [ $F(4;108)=12,252$   $p < 0,001^{**}$ ], az alvásminőség [ $F(4;107)=10,414$

2. táblázat. A betegségváltozók leíró statisztikája

Változók	Átlagok (std) vagy a betegek száma százalékosan
Egészségi állapot (szubjektív megítélés)	
nagyon gyenge	7 (4,2%)
gyenge	19 (11,3%)
közepes	62 (36,9%)
jó	70 (41,7%)
kiváló	10 (6%)
Betegség fennállása (évek átlaga)	17,82 (std: 13,03)
Egészségügyi problémák előfordulása (utóbbi öt évben)	
Nem volt egészségügyi probléma	50 (29,4%)
Egészségügyi probléma volt	44 (25,9%)
Egészségügyi probléma halmozottan volt	76 (44,7%)
Rohamtípus	
GTKR	39 (24,7%)
CPR	78(49,4%)
Absence	14 (8,9%)
SPR	17 (10,8%)
Myoclonus	5 (3,2%)
Myoclonus absence	1 (0,6%)
Sec.gen GTKR	3 (1,9%)
Tónusos roham	1 (0,6%)
Rohamtípus: generalizált/parciális	59/101 (36,9% generalizált roham)
Rohamgyakoriság	
3-4 évente, vagy ritkábban 1-1- roham	39 (24,22%)
1-2 évente 1-2 roham	16 (9,9%)
3-6 havonta 1-1- roham	22 (13,7%)
Havonta 1-3 roham	49 (30,4%)
Hetente 1-2 roham	19 (11,8%)
Hetente több roham	10 (6,2%)
Naponta több roham	6 (3,7%)
AED-terápia	
Monoterápia	51 (30%)
Politerápia	119 (70%)
Kognitív funkciózavar	
Nincs kognitív funkciózavar	103 (64%)
Van kognitív funkciózavar	58 (36%)
Pszichiátriai zavar megléte	
Van pszichiátriai zavar	94 (58%)
Nincs pszichiátriai zavar	68 (42%)

GTKR: generalizált tónusos-clonusos roham, CPR: komplex parciális roham, SPR: simplex parciális roham, AED: anti-epileptic drugs (antiepileptikumok)

$p<0,001^{**}$ ] alapján és kevésbé jelentős módon a jogi helyzet [ $F(1;111)=5,995$   $p=0,016^{*}$ ] szerint.

A szubjektív betegségészlelés faktoraiban eltérések mutatkoztak a következő szociodemográfiai változók mentén: az *IPQ timeline* faktorában e változók mentén szignifikáns eltéréseket nem találunk. Az *IPQ ciklikusság* faktor mentén szignifikáns eltérések mutatkoztak a vizsgálati személy jogi helyzete ( $\chi=43,531$   $p<0,001^{**}$ ), a meglévő stresszorok ( $\chi=14,656$   $p=0,001^{**}$ ), az egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\chi=49,358$   $p<0,001^{**}$ ), valamint az alvásminőség ( $\chi=21,744$   $p<0,001$ ) alapján. Az *IPQ következmények* faktor

megítélésében szignifikáns eltérések mutatkoztak a vizsgálati személy jogi helyzete ( $\chi=52,498$   $p<0,001^{**}$ ), a munkahely elvesztésétől való félelem ( $\chi=15,981$   $p=0,001^{**}$ ), az egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\chi=27,234$   $p<0,001^{**}$ ), az alvásminőség ( $\chi=28,188$   $p<0,001^{**}$ ) valamint kevésbé jelentős mértékben a stresszorok mennyisége ( $\chi=9,292$   $p=0,01^{*}$ ) és a munkahelyi befolyásolás mentén ( $\chi=9,093$   $p=0,028^{*}$ ). Az *IPQ személyes kontroll* skálájában szignifikáns mértékben eltérés mutatkozott a kategoriális változók közül a munkahely elvesztésétől való félelem alapján [ $F(3;105)=2,735$   $p=0,047^{*}$ ]. Az *IPQ kezelési kont-*



### 3. táblázat. A klinikai vizsgálatban alkalmazott skálák adatai

Változók	Átlagok (std) vagy a betegek száma százalékosan
<i>Pszichoszociális skálák</i>	
Hospital Anxiety and Depression Scale Összpontszám	14,00 (std=9,52)
Szorongás	8,2 (std=4,85)
Depresszió	5,64 (std=5,07)
Beck-féle Depresszió Skála	5,29 (std=4,69)
FKV Depresszió Skála	2,39 (std=0,96)
FKV Aktivitás Skála	3,18 (std=0,94)
FKV Elterelés Skála	3,12 (std=0,86)
FKV Vallásosság Skála	2,81 (std=0,81)
FKV Bagatellizálás Skála	2,92 (std=1,13)
FKV Választás 1	28. tétel: Az orvosokban bízom (=19)
FKV Választás 2	27. tétel = Pontosan tartottam magam az orvosi tanácsokhoz
FKV Választás 3	21. tétel = Úgy éreztem, ez a sorsom, amit el kell fogadnom
IPQ Idősi lefolyás (akut/krónikus)	18,10 (std=2,71)
IPQ Ciklikusság	10,89 (std=4,26)
IPQ Következmények	17 (std=5,31)
IPQ Személyes kontroll	16,88 (std=3,67)
IPQ Kezelési kontroll	15,88 (std=2,43)
IPQ Betegség Koherencia	14,96 (std=3,8)
IPQ Érzelem reprezentáció	15,21 (std=5,6)
Qolie-31 Összpontszám	65,51 (std=17,1)
Energikusság/Levertség	58,86 (std: 19,31)
Érzelmi állapot-jóllét	60,86 (std: 19,92)
Társadalmi aktivitás	73,62 (std: 24,98)
Kognitív funkciók	70,06 (std: 25,31)
Kezelés hatása	58,23 (std: 28,71)
Rohamok miatti aggodalom	56,71 (std: 29,52)
Általános életminőség	59,61 (std: 20,44)

HADS DEP: Hospital Anxiety and Depression Scale (Depresszióskála), HADS ANX: Hospital Anxiety and Depression Scale (Szorongásskála), BECK DEP: Beck-féle depresszióskála, FKV: Freiburgi Betegségfeldolgozási Kérdőív, IPQ-R: Revised Illness Perception Questionnaire, Qolie-31: Quality of Life in Epilepsy Inventory-31

roll faktor a kategoriális változók közül szignifikánsan jelzett a munkahely elvesztésétől való félelem ( $\chi^2=9,005$   $p=0,029^*$ ), valamint a stresszorok mértéke ( $\chi^2=6,683$   $p=0,035^*$ ) változók mentén. Az *IPQ betegségkoherencia* faktor megítélésében szignifikáns eltérések mutatkoztak a következő kategoriális változók alapján: a vizsgálati személy jogi helyzete ( $\chi^2=25,965$   $p=0,007^{**}$ ), a stresszorok mértéke ( $\chi^2=14,479$   $p=0,001^{**}$ ), az egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\chi^2=11,577$   $p=0,021^*$ ) és az alvásminőség ( $\chi^2=11,862$   $p=0,018^*$ ). Az *IPQ érzelmi reprezentáció* skálájában szignifikáns eltérés a következő kategoriális változók mentén alakult ki: a vizsgálati személy neme ( $\chi^2=4,906$   $p=0,027^*$ ), jogi helyzete ( $\chi^2=22,224$   $p=0,035^*$ ), a munkahely elvesztésétől való félelem ( $\chi^2=21,306$   $p<0,001^{**}$ ), az egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\chi^2=24,920$   $p<0,001^{**}$ ), az alvásminőség ( $\chi^2=15,225$   $p=0,004^{**}$ ), valamint a stresszorok ( $\chi^2=13,010$   $p=0,001^{**}$ ) alapján.

#### A BETEGSÉGVÁLTOZÓK HATÁSA A PSZICHOSZOCIÁLIS SKÁLÁK ALAKULÁSÁRA

A *Rohamtípus* alapján szignifikáns eltérések mutatkoztak az FKV Aktivitás megküzdési stratégia [ $F(5;140)=2,388$   $p=0,019^*$ ], az IPQ Ciklikusság alskála ( $\chi^2=14,149$   $p=0,049^*$ ), a Qolie-31 Kezelés hatása alskála ( $F(5;145)=2,846$   $p=0,006^{**}$ ), valamint a kognitív zavar ( $\chi^2=20,343$   $p=0,009^{**}$ ) és a pszichiátriai zavar változók ( $\chi^2=20,343$   $p=0,009^{**}$ ) mentén.

A *generalizált és parciális rohamtípusokba* történő csoportosítás során szignifikáns eltérések mutatkoztak a Qolie-alskálák, így az Érzelmi állapot ( $\chi^2=4,702$   $p=0,03^*$ ), a Kognitív funkcionálás [ $F(1;151)=6,421$   $p=0,012^{**}$ ], a Kezelés hatása [ $F(1;154)=7,569$   $p=0,007^{**}$ ] és a Társadalmi aktivitás ( $\chi^2=5,194$   $p=0,023^*$ ) alskálák mentén, valamint szignifikáns eltérés mutatkozott az IPQ-betegségek – stressz ( $\chi^2=7,784$   $p=0,005^{**}$ ) – változójában, a

kognitív zavar ( $\chi=5,125$ ,  $p=0,024^*$ ) és a pszichiátriai zavar ( $\chi=5,058$   $p=0,025^*$ ) változók mentén.

A legjelentősebb eltérések a *rohamgyakoriság* mentén voltak. Szignifikáns eltérés mutatkozott a HADS-szorongás- ( $\chi=6,692$   $p=0,035^*$ ) és össz- ( $\chi=7,641$   $p=0,022^*$ ) pontszámot tekintve, a Beck-depresszió ( $\chi=8,540$   $p=0,014^{**}$ ), az FKV-depresszió ( $\chi=7,346$   $p=0,025^*$ ), az FKV Vallásosság [F(2;153)=4,053  $p=0,019^*$ ], valamint az IPQ alskálák közül a Ciklikusság ( $\chi=41,732$   $p<0,001^{**}$ ), a Következmények ( $\chi=19,824$   $p<0,001^{**}$ ), a Személyes kontroll [F(2;147)=4,127  $p=0,018^*$ ], a Betegségkoherencia ( $\chi=6,343$   $p=0,042^*$ ) és az Érzelmi reprezentáció ( $\chi=6,889$   $p=0,032^*$ ) mentén. A Qolie-alskálák közül szignifikáns eltérés mutatkozott a Roham aggodalom ( $\chi=6,318$   $p=0,042^*$ ), az Általános életminőség [F(2;150)=4,238  $p=0,016^*$ ], az Érzelmi állapot ( $\chi=8,276$   $p=0,016^*$ ) és a Kognitív funkcionálás [F(2;151)  $W=11,141$   $p<0,001^{**}$ ] mentén. Továbbá eltérés volt az alvásminőség ( $\chi=8,824$   $p=0,012^*$ ) és az egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\chi=12,162$   $p=0,002^{**}$ ) mellett a pszichiátriai ( $\chi=33,854$   $p<0,001^{**}$ ) és a kognitív zavar ( $\chi=23,400$   $p<0,001^{**}$ ) mértékében is.

A betegségváltozók közül az *AED terápia milyensége* (mono- vagy politerápia) is szignifikáns eltérést hozott a következő változók mentén: Beck Depresszió ( $\chi=7,604$   $p=0,006^{**}$ ); WHO jóllét [F(1;159)=4,997  $p=0,027^*$ ]; IPQ Ciklikusság ( $\chi=16,925$   $p<0,001^{**}$ ); IPQ Következmények ( $\chi=7,667$   $p=0,006^{**}$ ); IPQ Kezelési kontroll ( $\chi=5,656$   $p=0,017^*$ ); Betegségek\_saját viselkedés ( $\chi=4,39$   $p=0,036^*$ ) és a Qolie-31 alskálái közül: Érzelmi állapot ( $\chi=7,616$   $p=0,006^{**}$ ); Társadalmi aktivitás ( $\chi=10,088$   $p=0,001^{**}$ ); Általános életminőség [F(1;160)=12,032  $p=0,001^{**}$ ]; Kognitív funkciók [F(1;161)=5,598  $p=0,019^*$ ]; Kezelés hatása [F(1;164)=4,08  $p=0,045^*$ ], valamint a Kognitív zavar ( $\chi=4,028$   $p=0,045^*$ ); a Pszichiátriai zavar ( $\chi=8,026$   $p=0,005^{**}$ ); és az Egészségi állapot szubjektív megítélése alapján ( $\chi=14,213$   $p<0,001^{**}$ ).

#### KORRELÁCIÓS VIZSGÁLATOK

A pszichoszociális skálák és a megküzdési stratégiák együtt járását vizsgálva a Spearman-féle korrelációs együttható a következő módon alakult az életkort parciálva. Mindösszesen a *Bagatellizálás megküzdési stratégia* mutatott együtt járást a HADS Depresszióval ( $r=0,228^+$ ); a HADS Szorongással ( $r=0,407^{**}$ ) és a Beck depresszióval is ( $r=0,381^{**}$ ). Az IPQ alskálái közül együtt járást a HADS Anx és a HADS Depresszió alskálával három faktor muta-

tott: az *IPQ Ciklikusság* (HADS Anx  $r=0,320^{**}$ ; HADS Dep  $r=0,384^{**}$ ) az *IPQ Következmények* (HADS Anx  $r=0,350^{**}$ ; HADS Dep  $r=0,400^{**}$ ) és az *IPQ Érzelmi Reprezentáció* (HADS Anx  $r=0,343^{**}$ ; HADS Dep  $r=0,426^{**}$ ) alskálák.

A Qolie-összpontszámmal mind a HADS Dep ( $r=-0,467^{**}$ ), mind a Beck Dep skála ( $r=-0,687^{**}$ ) erős negatív együtt járást mutatott, valamint a HADS Szorongás alskálával is ( $r=-0,605^{**}$ ).

Az életkort parciálva a szubjektív betegségészlelés és a megküzdési stratégiák együtt járását vizsgálva elmondható, hogy a *depresszív megküzdési stratégia* a betegségészlelés következmények ( $r=0,604^{**}$ ) faktorával, az érzelmi reprezentációval ( $r=0,644^{**}$ ), valamint a betegségkoherencia ( $r=0,450^{**}$ ) és a ciklikusság faktorral ( $r=0,457^{**}$ ) közepesen erős korrelációt mutat. A *vallásos-spirituális megküzdési stratégia* szintén a következményekkel ( $r=0,372^{**}$ ), a ciklikussággal ( $r=0,273^{**}$ ), az érzelmi reprezentációval ( $r=0,363^{**}$ ) mutat gyenge együtt járást. A *bagatellizálás megküzdési stratégiája* pedig közepes erősségű kapcsolatot mutat a ciklikussággal ( $r=0,443^{**}$ ), az érzelmi reprezentációval ( $r=0,553^{**}$ ), a következmények faktorral ( $r=0,382^{**}$ ), míg a betegségkoherenciával ( $r=0,305^*$ ) és a kezelési kontrollal ( $r=-0,305^*$ ) gyenge kapcsolatot.

Az epilepsziás betegek *életminőségét befolyásoló betegségészlelési faktorok* közül az érzelmi reprezentációnak ( $r=-0,549^{**}$ ), a következményeknek ( $r=-0,495^{**}$ ), valamint a ciklikusságnak ( $-0,495^{**}$ ) van jelentős szerepe. Az *életminőséggel együtt járó megküzdési stratégiák* közül pedig a depresszív megküzdési stratégiának ( $r=-0,705^{**}$ ) és a bagatellizálásnak ( $r=-0,524^{**}$ ) van szerepe.

#### TÖBBSZÖRÖS REGRESSZIÓANALÍZIS VIZSGÁLATOK

Többszörös regresszióanalízis (Method: Enter) segítségével vizsgáltuk a megküzdési stratégiák, valamint a betegségészlelés szerepét az életminőség alakulására. A statisztikaiszignifikancia-szint  $p=0,05$  (4. táblázat).

A vizsgált változók többváltozós lineáris regresszióanalízise alapján a Beck-féle depresszió ( $\beta$  koeficiens =  $-0,396$ ,  $t=-4,998$ ,  $p<0,001^{**}$ ), az Egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\beta$  koeficiens =  $0,239$ ,  $t=3,607$ ,  $p<0,001^{**}$ ), az IPQ-következmények ( $\beta$  koeficiens =  $-0,213$ ,  $t=-3,169$ ,  $p<0,002^{**}$ ), a Depressziós megküzdési stratégia ( $\beta$  koeficiens =  $-0,202$ ,  $t=-2,433$ ,  $p=0,017^*$ ), a vizsgálati személy neme (nő) ( $\beta$  koeficiens =  $-0,178$ ,  $t=-3,029$ ,  $p=0,003^{**}$ ), valamint az Aktív megküzdési stratégia ( $\beta$  koeficiens =  $0,152$ ,  $t=2,465$ ,  $p=0,015^*$ ) magyarázza az életminőség összpont-

**4. táblázat.** Többszörös regresszióanalízis (1. modell)

Coefficients							
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	$\beta$			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	80,585	7,812		10,316	0,000	65,078	96,092
Nem	-6,097	2,013	-0,178	-3,029	0,003	-10,093	-2,101
Beckdep	-1,460	0,292	-0,396	-4,998	0,000	-2,039	-0,880
FKV Dep							
megküzdés	-3,677	1,511	-0,202	-2,433	0,017	-6,677	-0,677
FKV Akt							
megküzdés	2,913	1,182	0,152	2,465	0,015	0,567	5,259
IPQ_Követ-							
kezmények	-0,740	0,233	-0,213	-3,169	0,002	-1,203	-0,276
Egészségi							
állapot szubj	4,463	1,237	0,239	3,607	0,000	2,006	6,919

szám-varianciájának 67,8%-át (1. modell:  $F=33,630$ ,  $p<0,001^{**}$ , adjusted  $R^2=0,657$ ).

A  $\beta$  együttható alapján elmondható, hogy minél inkább depressziós a vizsgálati személy, és minél inkább a depresszív megküzdés jelenik meg stressz kezelésében, annál kevésbé ítéli meg pozitívan életminőségét. A megküzdési stratégiák közül pedig minél inkább megjelenik az Aktív megküzdési stratégia, valamint az egészségi állapot pozitív szubjektív megítélése, annál pozitívabb a beteg életminősége. Elmondható, hogy azonos, egyéb értékek mellett a nők életminősége szignifikánsan alacsonyabb a férfiakhoz viszonyítva, valamint a személy szubjektív betegségszlelésében a következmények megítélése minél súlyosabb, annál negatívabb az életminőség megítélése is.

E modellben az életminőséget legerősebben meghatározó tényezők: a depresszió mértéke, az egészségi állapot szubjektív megítélése, a betegség következményeinek szubjektív észlelése, a depresszív megküzdési stratégia mértéke, a vizsgálati személy neme, valamint az aktív megküzdési stratégia voltak.

A 2. modellbe beemelve a rohamtípus milyenségét (generalizált vagy parciális) a  $\beta$  együtthatók a következő módon alakultak (5. táblázat). A betegségváltozók közül a rohamtípus milyensége meghatározóbb tényező volt, mint a rohamgyakoriság.

Tehát a Beck-féle depresszió ( $\beta$  együttható =  $-0,376$ ,  $t=-5,031$ ,  $p<0,001^{**}$ ), az Egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\beta$  együttható =  $0,255$ ,  $t=4,027$ ,  $p<0,001^{**}$ ), a Depressziós megküzdési stratégia ( $\beta$  együttható =  $-0,239$ ,  $t=-3,110$ ,  $p=0,003^{**}$ ), az IPQ következmények ( $\beta$  együttható =  $-0,199$ ,  $t=-3,179$ ,  $p=0,002^{**}$ ), az Aktív megküzdési stratégia ( $\beta$  együttható =  $0,158$ ,  $t=2,736$ ,  $p=0,008^{**}$ ), a vizsgálati személy neme (nő) ( $\beta$

együttható =  $-0,152$ ,  $t=-2,749$ ,  $p=0,007^{**}$ ), valamint a Rohamtípus milyensége ( $\beta$  együttható =  $-0,141$ ,  $t=-2,542$ ,  $p=0,013^{*}$ ) az életminőség összpontszám-varianciájának 73,8%-át magyarázza (2. modell:  $F=35,469$ ,  $p<0,001^{**}$ , adjusted  $R^2=0,717$ ) (5. táblázat).

A 3. modellbe az alvásminőség alakulását léptetve a  $\beta$  együtthatók a következő módon alakultak (6. táblázat). A vizsgált modellben a Beck-féle depresszió ( $\beta$  együttható =  $-0,351$ ,  $t=-4,703$ ,  $p<0,001^{**}$ ), a Depressziós megküzdési stratégia ( $\beta$  együttható =  $-0,235$ ,  $t=-3,123$ ,  $p=0,002^{**}$ ), az Egészségi állapot szubjektív megítélése ( $\beta$  együttható =  $0,232$ ,  $t=3,643$ ,  $p<0,001^{**}$ ), a vizsgálati személy neme (nő) ( $\beta$  együttható =  $-0,162$ ,  $t=-3,008$ ,  $p=0,003^{**}$ ), az IPQ következmények ( $\beta$  együttható =  $-0,161$ ,  $t=-2,572$ ,  $p=0,012^{*}$ ), az Aktív megküzdési stratégia ( $\beta$  együttható =  $0,146$ ,  $t=2,572$ ,  $p=0,012^{*}$ ), a Rohamtípus milyensége ( $\beta$  együttható =  $-0,138$ ,  $t=-2,527$ ,  $p=0,013^{*}$ ), valamint az Alvásminőség ( $\beta$  együttható =  $-0,125$ ,  $t=-1,995$ ,  $p=0,049$ ) az életminőség összpontszám-varianciájának 75,6%-át magyarázza (3. modell:  $F=33,333$ ,  $p<0,001^{**}$ , adjusted  $R^2=0,733$ ) (6. táblázat).

## Következtetések

Kutatásunkban arra voltunk kíváncsiak, hogy az epilepsziás betegek életminőségét milyen mértékben határozza meg a szubjektív betegségszlelés, továbbá e szubjektív betegségszlelés milyen összefüggést mutat a betegek pszichoszociális állapotával, a társuló depresszióval és szorongással, valamint a betegek által használt megküzdési stratégiákkal.

A kutatás adatainak elemzésekor megállapíthat-

**5. táblázat. Többszörös regresszióanalízis (2. modell)**

Coefficients							
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	$\beta$			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	87,460	7,995		10,939	0,000	71,572	103,349
Nem	-5,281	1,921	-0,152	-2,749	0,007	-9,099	-1,463
Beck Dep	-1,390	0,276	-0,376	-5,031	0,000	-1,939	-0,841
FKV Dep							
megküzdés	-4,514	1,451	-0,239	-3,110	0,003	-7,398	-1,629
FKV Akt meg-							
küzdés	3,059	1,118	0,158	2,736	0,008	0,837	5,282
IPQ_Következ-							
mények	-0,708	0,223	-0,199	-3,179	0,002	-1,151	-0,265
Egészségi							
állapot szubj	4,750	1,180	0,255	4,027	0,000	2,405	7,094
Rohamtípus							
G_P	-5,096	2,005	-0,141	-2,542	0,013	-9,080	-1,111

**6. táblázat. Többszörös regresszióanalízis (3. modell)**

Coefficients							
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	$\beta$			Lower Bound	Upper Bound
1 (Constant)	92,551	8,307		11,142	0,000	76,038	109,065
Nem	-5,671	1,885	-0,162	-3,008	0,003	-9,419	-1,924
Beck Dep	-1,299	0,276	-0,351	-4,703	0,000	-1,849	-0,750
FKV Dep							
megküzdés	-4,430	1,418	-0,235	-3,123	0,002	-7,250	-1,610
FKV Akt							
megküzdés	2,818	1,095	0,146	2,572	0,012	0,640	4,996
IPQ_Következ-							
mények	-0,575	0,224	-0,161	-2,572	0,012	-1,020	-0,131
Alvásminőség	-2,176	1,091	-0,125	-1,995	0,049	-4,346	-0,007
Egészségi							
állapot szubj	4,320	1,186	0,232	3,643	0,000	1,963	6,677
Rohamtípus							
G_P	-4,970	1,967	-0,138	-2,527	0,013	-8,880	-1,060

juk, hogy a vizsgált mintában az *epilepsziával társuló depresszió* a szubjektív betegségeszlelés faktoraik közül leginkább a ciklikussággal (HADS\_dep  $r=0,384^{**}$ ), a következmények faktoral (HADS\_dep  $r=0,400^{**}$ ), és az érzelmi reprezentációval (HADS\_dep  $r=0,426^{**}$ ) mutat együtt járást (életkor parciálva). Tehát a betegség ciklikussága, kiszámíthatatlansága, a betegséggel együtt járó fizikai és lelki következmények, a betegség negatív belső reprezentációja, ami félelmet, haragot, dühöt kelt a betegség szubjektív megélésével kapcsolatban, együtt járást mutat a társuló depresszióval.

Hasonlóan a depresszióhoz, a *társuló szorongás*

is a szubjektív betegségeszlelés e faktoraival hozható összefüggésbe, így a szorongás és a ciklikusság ( $r=0,320^{**}$ ), a szorongás és a következmények ( $r=0,350^{**}$ ), valamint a szorongás és az érzelmi reprezentáció ( $r=0,343^{**}$ ) mutat együtt járást (életkor parciálva). A depresszióval összehasonlítva jelen vizsgálatunk szerint a szorongás együtt járása e faktorokkal gyengébb, mint a depresszió esetében.

Az *életminőség (Qolie-31)* -pontszám a betegség szubjektív észlelésével a következő együtt járást mutatja: minél kiszámíthatatlanabb a betegség ( $r=-0,495^{**}$ ), minél több negatív következménnyel



jár ( $r=-0,495^{**}$ ), minél kevésbé talál a betegségével kapcsolatban értelmet a vizsgálati személy ( $r=-0,268^{*}$ ), és minél negatívabb a betegség érzelmi reprezentációja, vagyis minél több negatív érzelmet él át a személy betegségével összefüggésben ( $r=-0,549^{**}$ ), annál rosszabb az életminőség megítélése.

A pszichoterápiák és a pszichoedukáció tervezésében segítség lehet a személy megküzdési stratégiáinak feltérképezése. Az eredmények tükrében elmondható, hogy az FKV-teszt által mért megküzdési stratégiák közül a szubjektív betegségeészlelés faktoraival szignifikánsan közepesen erős együtt járást mutatott a depresszív megküzdési stratégia (a ciklikussággal  $r=0,457^{**}$ , a következmények faktorról  $r=0,604^{**}$ ; a betegségkoherencia faktorról  $r=0,450^{**}$ , és a negatív érzelmi reprezentációval  $r=0,644^{**}$ ).

A depresszív megküzdési stratégia mellett a bagatellizálás stratégiája is szerepet kap, ami a ciklikussággal ( $r=0,443^{**}$ ), a következményekkel ( $r=0,382^{**}$ ), és az érzelmi reprezentációval ( $r=0,553^{**}$ ), a betegségkoherenciával ( $r=0,305^{**}$ ) mutat együtt járást. Emellett negatív együtt járás fordult elő a kezelési kontroll alskálával ( $r=-0,305$ ). Gyenge együtt járás volt a vallásos-spirituális megküzdési módok, valamint a betegségeészlelés ciklikusság ( $r=0,273^{*}$ ), következmények ( $r=0,372^{**}$ ) és a negatív érzelmi reprezentáció ( $r=0,363^{**}$ ) között.

A szubjektív betegségeészlelés vizsgált változói közül a kapott eredményeket figyelembe lehet venni a betegség pszichés menedzselése, a pszichoedukáció, valamint a terápiás lehetőségek tervezésében. Jól látható, hogy a betegséghez társuló negatív érzelmekkel való megbirkózás jelenti az egyik elsődleges feladatot, ehhez csatlakozik a betegség fizikai, szociális és lelki következményeinek feldolgozása, a megoldási lehetőségek keresése. Harmadik szempont a betegség kiszámíthatatlan jelentkezésének egyensúlyban tartása, ami a megfelelő gyógyszerelést is érintő terület. A gyógyszerbeállítások idejére segítséget jelenthet, ha a beteg megfelelő információt kap ennek tudatosításához, a prognózis részletesen megbeszélésre kerül.

A vizsgált változók többváltozós lineáris regresszióanalízise alapján (Enter módszerrel) vizsgáltuk az életminőséget befolyásoló tényezőket, különös tekintettel a megküzdési stratégiákra és a szubjektív betegségeészlelésre. Így az 1. modellben a szociodemográfiai tényezők közül a nemnek (nők rosszabb életminősége), a pszichoszociális tényezők közül a társuló depresszióknak, valamint a betegség feldolgozását érintő tényezők közül az egészségi állapot szubjektív megítélésének, a

betegség következményeinek, az aktív megküzdési stratégiának és a depresszív megküzdési stratégiának van jelentős szerepe a betegség pszichés feldolgozásában. Összehasonlítva más krónikus betegségek kutatási eredményeivel, eltérések mutatkoznak bizonyos faktorok mentén. Daganatos betegeket vizsgálva Széll és munkatársa (2012<sup>33</sup>) úgy találták, hogy a személyes kontroll, a kezelési kontroll és az érzelmi reprezentáció szerepe meghatározó, asztmás betegek esetén Bahcecioglu és munkatársai (2014)<sup>34</sup> szintén a betegség érzelmi reprezentációját, a timeline faktort és a személyes kontrollt hangsúlyozták. Jelen kutatásban a betegségek következmények voltak a legmeghatározóbb változók, ezek felölelik a betegség objektív következményeit (anyagi) és szubjektív következményeinek megítélését is (mások hogyan látják, a személy, milyen nehézségeket okoz a környezetében élőknek). Tehát az epilepsziás betegeknél a pszichoedukációs fókusz a betegség szubjektív megélésén belül a következménysúlyosság értékelésének felülvizsgálására, az ezzel kapcsolatos szorongás oldására kell helyezni. A megküzdési stratégiákat vizsgálva ellentétes előjellel az aktív megküzdésnek és a depresszív megküzdésnek lett meghatározó szerepe. Más krónikus betegségek esetén például diabeteses betegeknél a megküzdés és az életminőség vizsgálatában Rose M. és munkatársai (2002)<sup>35</sup> is úgy találták, hogy az optimistább betegek esetében, akik erősebben hittek éhhatékonyaságukban és jobb orvos-beteg kapcsolatot ápoltak, több aktív megküzdést mutattak, javult az életminőség. Az első modellben vizsgált változók az életminőség összpontszám-varianciájának 67,8%-át magyarázták (1. modell:  $F=33,630$ ,  $p<0,001^{**}$ , adjusted  $R^2=0,657$ ).

A második modellben a Rohamtípus generalizált vagy parciális jellegét illetve a regresszióanalízisbe, az a következőképpen módosult. Jelen vizsgálatban a betegségváltozók közül a rohamtípus milyensége meghatározóbb volt, mint a rohamgyakoriság. Ebben az esetben a modell az életminőség összpontszám-varianciájának 73,8%-át magyarázza (2. modell:  $F=35,469$ ,  $p<0,001^{**}$ , adjusted  $R^2=0,717$ ). Tehát a rohamtípus 6%-ot módosított az életminőség alakulásában. A nemzetközi kutatási eredményekkel összevetve elmondhatjuk, hogy a rohamtípus milyenségének kevésbé jelentős befolyásoló szerepe van. Hasonló eredményre jutottak Ashjazadeh és munkatársai<sup>36</sup> (2014), akik nem találtak eltérést az életminőség pontszámaiban generalizált és parciális rohamtípus esetén. Más kutatások a rohamgyakoriság befolyásoló szerepét hangsúlyozzák az életminőség alakulásában, így Tedrus és munkatársai (2013), akik szintén regresszióanalízist alkalmazva úgy találták, hogy az az

életminőség összpontszámát, a szociális funkció alszkálát, a kognitív funkció és az energikusság alszkálát befolyásolta<sup>37</sup>.

A harmadik modellbe az alvásminőséget illesztve az az életminőség összpontszám-variációjának 75,6%-át magyarázza (3. modell:  $F=33,33$ ,  $p<0,001^{**}$ , adjusted  $R^2=0,733$ ). Az alvásminőség illesztése további 1,8%-ot változtatott az életminőség-pontszámok alakulásában. Epilepsziás betegek körében az alvászavarok tanulmányozása leginkább az insomniára fókuszáltan történt. A kontrollcsoportokkal történő összehasonlítás során az epilepsziás betegek több alvászavarra utaló tünetet és rendellenességet mutattak. Számos tanulmány összefüggésbe hozta ezt az életminőség negatív alakulásával és a depressziós tünetek fokozottabb megjelenésével, valamint az alvászavar következtelenül, de kapcsolatot mutatott a vizsgálati személy nemével (nőknél több tünet), a rosszabb rohamkontrollal és az AED-terápiákkal (politerápiák) is<sup>38</sup>. Jelen vizsgálatunkban az alvásmennyiség alapján eltérés mutatkozott az életminőségben és a társuló komorbid zavarokban, mind a depresszió, mind a szorongás pontszámának alakulásában, hasonlóan az alvásminőséghez. A többszörös regresszióanalízis eredményei alapján az alvásminőség bizonyult meghatározóbb tényezőnek. Többszörös regresszióanalízist alkalmazva egy korábbi vizsgálatban úgy találták, hogy az insomnia befolyásolta az életminőség összpontszámát, valamint a rohamaggodalmat, az emocionális jóllétet, az energikusságot és a kognitív funkcionálás alakulását is<sup>39</sup>. Jelen vizsgálatunkban az alvásminőség kisebb mérték-

ben, de szignifikánsan befolyásolta az életminőség alakulását.

Kutatásunk korlátozó tényezői a kényelmi minztávélt, valamint az, hogy önkéntes kérdőív módszert alkalmaztunk. A korlátok figyelembevételével konklúzióként elmondható, hogy az epilepsziás betegek körében a szubjektív betegségészlelés faktorai közül legjelentősebb szerepe a betegség testi, lelki és szociális következményeinek van. A rohamok kiszámíthatatlansága mellett az érzelmi reprezentációnak is meghatározó a befolyása. Az érzelmi reprezentációnak, a ciklikusságnak és a betegségkoherenciának nagy szerepe van a betegséghez társuló negatív érzelmekkel való megbirkózásban. A szubjektív betegségészleléssel együtt járó legfontosabb megküzdési stratégiák a depresszív, a vallásos és bagatellizáló megküzdési stratégia, amelyek együttes feltérképezése értékes lehet a pszichoterápia tervezése során. A többszörös regresszióanalízis eredményei alapján elmondhatjuk, hogy az életminőséget leginkább befolyásoló tényezők: a depresszió, a depresszív megküzdési stratégia, az egészségi állapot szubjektív megítélése, a vizsgálati személy neme, az aktív megküzdési stratégia és a betegség következményeinek szubjektív észlelése, valamint a rohamtípus.

#### KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*A jelen tanulmány elkészítésében szeretnénk köszönetet nyilvánítani prof. dr. Kamondi Anitának, hogy lehetővé tette az adatok felvételét, valamint Szomora Adrienn-nek és Szabó Tímeának, hogy segítették az adatok összegyűjtését.*

## IRODALOM

1. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *The Lancet Neurology* 2006;5(5):399-405.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70415-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70415-X)
2. Heersink M, Kocovski NL, MacKenzie MB, Denomme K, Macrodimitris S. Social anxiety and its psychosocial impact on the lives of people with epilepsy. *Epilepsy & Behaviour* 2015 Oct;51:286-93.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.003>
3. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, Peveler RC, Prevett M. Adherence to treatment in patients with epilepsy: Associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* 2006;15(7):504-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.06.003>
4. Jovanovic M, Jocić-Jakubi B, Stevanović D. Adverse effects of antiepileptic drugs and quality of life in pediatric epilepsy. *Neurology India*;63(3):353-9.  
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.158203>
5. Kaufman KR, Wong S, Sivaraaman K, Anim C, Delatte D. Epilepsy and AED-induced decreased libido - The unasked psychosocial comorbidity. *Epilepsy & Behaviour* 2015;52(Pt A):236-8.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.015>
6. Whitehead K, Stone J, Norman P, Sharpe M, Reuber M. Differences in relatives' and patients' illness perceptions in functional neurological symptom disorders compared with neurological diseases. *Epilepsy & Behaviour* 2015;42:159-64.  
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.10.031>
7. Goldstein LH, Holland L, Soteriou H, Mellers JD. Illness representations, coping styles and mood in adults with epilepsy. *Epilepsy Research* 2005;67(1-2):1-11.  
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.06.008>
8. De Gucht V. Illness perceptions mediate the relationship between bowel symptom severity and health-related quality of life in IBS patients. *Qual Life Res.* 2015  
<https://doi.org/10.1007/s11136-015-0932-8>

9. Kemp S, Morley S, Anderson E. Coping with epilepsy: do illness representations play a role? The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society 1999;38:43-58.
10. Shallcross AJ, Becker DA, Singh A, Friedman D, Montesdeoca J, French J, et al. Illness perceptions mediate the relationship between depression and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(11):e186-90. <https://doi.org/10.1111/epi.13194>
11. Ji H, Zhang L, Li L, Gong G, Cao Z, Zhang J, et al. Illness perception in Chinese adults with epilepsy. *Epilepsy Res* 2016;128:94-101. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.10.018>
12. Güler SK, Güler S, Çokal BG, Gunes N, Yon MI, Yoldas TK. Validation of the Revised Illness Perception Questionnaire in Turkish epilepsy patients and the effects of earthquake experience on perception of disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;13:551-6. Published online 2017 Feb 21. <https://doi.org/10.2147/NDT.S126706>
13. IoannaRizoua V, De Gucht A, Papavasiliou SM. Illness perceptions determine psychological distress and quality of life in youngsters with epilepsy. *Epilepsy & Behaviour* 2015;46:144-50.
14. Rózsa S. A mindennapos testi tünetek pszichológiája és mérésének módszertana. (Doktori Értekezés). ELTE Pedagógiai és Pszichológiai Kar, Pszichológia Tudományi Doktori Iskola, 2009.
15. Mirnics Zs, Békés J, Rózsa S, Halász P. Adjustment and coping with epilepsy. *Seizure* 2001;10:181-7. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0485>
16. Westerhuis W, Zijlmans M, Fischer K, van Andel J, Frans S, Leijten S. Coping style and quality of life in patients with epilepsy: a cross-sectional study. *J Neurol* 2011 Jan;258(1):37-43. Published online 2010 Jul 24. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5677-2>
17. Lua PL, Neni WS, Samira TN. Coping with Epilepsy: How Do They Influence Health-Related Quality of Life (HRQoL)? *International Journal of Psychosocial Rehabilitation* 2012;17(1):17-32.
18. Livneh H, Wilson LM, Duchesneau A, Antorak RF. Psychosocial adaptation to epilepsy: the role of coping strategies. *Epilepsy and Behaviour* 2001;2:533-44. <https://doi.org/10.1006/ebbeh.2001.0284>
19. Tiringier I, Simon A, Németh K, Bánki C, Molnár E, Szamosi E, et al. Validation of the Hungarian translation of Freiburg Questionnaire of coping with illness – Short Version (FQCI). Results of the confirmatory factor analysis. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2011;66(4). <https://doi.org/10.1556/MPSzle.66.2014.4.4>
20. Kovács D, Császár N, Haller J, Juhos V, Sallay V, Békés J, et al. Factors affecting quality of life in Hungarian adults with epilepsy: A comparison of four psychiatric instruments. *Epilepsy and Behavior* 2017;74:45-58. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.035>
21. Beck AT, Steer RA, Garbin MGJ. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory Twenty-five years of evaluation. *Clin Psych Review* 8:77-100. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
22. Kopp M, Skrabski Á. Összehasonlító mentálhigiénés vizsgálatokhoz ajánlott módszertan. *Véteken* 1990;2:4-24.
23. Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>
24. Muszbek K, Székely A, Balogh EM, Molnár M, Rohánszky M, Ruzsa Á, et al. Validation of the Hungarian Translation of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Quality of Life Research* 2006;4:761-6. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-3627-8>
25. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Hermann B. Development and cross cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia* 1998;39:81-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x>
26. Lám J, Rózsavölgyi M, Soós Gy, Vincze Z, Rajna P. Quality of life of patients with epilepsy (Hungarian Survey). *Seizure* 2001;10:100-6. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(00\)90461-8](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(00)90461-8) <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0461>
27. Muthny FA. Freiburger Fragebogen zur Krankheitsverarbeitung (FKV). Manual. Weinheim: Beltz Test GmbH.
28. Tiringier I, Simon A, Németh K, Bánki C, Molnár E, Szamosi E, et al. Validation of the Hungarian translation of Freiburg Questionnaire of coping with illness – Short Version (FQCI). Results of the confirmatory factor analysis. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2011;66:4. <https://doi.org/10.1556/MPSzle.66.2014.4.4>
29. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie KJ, Horne R, Cameron LD, Buick D. The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health* 2002;17:1-6. <https://doi.org/10.1080/08870440290001494>
30. Takács Sz. Érzékenységvizsgálatok a statisztikai eljárásokban. *Alkalmazott Matematikai Lapok* 2012;29:69-103.
31. Takács Sz. Statisztikai segédanyag műhelymunkákhoz, szakdolgozatokhoz. 2013 Budapest, L'Harmattan kiadó ebook
32. Takács Sz. Bevezetés a matematikai statisztikába, elmélet és gyakorlat. Budapest: Antaresz Kiadó; 2016.
33. Vargha A. Matematikai statisztika, pszichológiai, nyelvészeti és biológiai alkalmazásokkal. (2. kiadás). Budapest: Pólya Kiadó; 2007.
34. Széll K, Kiss E. A betegségprezentáció és életminőség kapcsolatának vizsgálata sztomával élők körében. In: Gy Kiss E, Polyák L. Egészség Rehabilitációs füzetek II. A személyes és társas tényezők szerepe a rehabilitációs munkában. Budapest: Oriold és Társa kiadó; 2012.
35. Bahcecioglu G, Akyl RC. Determination of effect on asthma control of illness perception of asthma patients. *Acta Medica Mediterranea* 2014;30:591.
36. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Schirop T, Klapp BF. The network of psychological variables in patients with diabetes and their importance for quality of life and metabolic control. *Diabetes Care* 2002;25(1):35-42. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.1.35>
37. Ashjzadeh N, Yadollahikholes G, Ayoobzadehshirazi A, Sadraii N, Hadi N. Comparison of the health-related quality of life between epileptic patients with partial and generalized seizure. *Iran Journal Neurol* 2014;13(2):94-100.
38. Tedrus GM, Fonseca LC, Carvalho RM. Epilepsy and quality of life: socio-demographic and clinical aspects, and psychiatric co-morbidity. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(6):385-91. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130044>
39. Machêdo PJOM, Oliveira PS, Foldvary-Schaefer N, Gomes MDM. Insomnia in people with epilepsy: A review of insomnia prevalence, risk factors and associations with epilepsy-related factors. *Epilepsy Res* 2017;135:158-67. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.05.014>
40. Piperidou C, Karlovasitou A, Triantafyllou N, Terzoudi A, Constantinidis T, Vadikolias K, et al. Influence of sleep disturbance on quality of life of patients with epilepsy. *Seizure* 2008;17(7):588-94. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.02.005>

# RETROSPECTIVE COMPARISON OF EFFICACY OF LEVETIRACETAM AND LACOSAMIDE ADD-ON TREATMENTS IN PATIENTS WITH PARTIAL ONSET SEIZURE

Türkan ACAR, Yeşim Güzey ARAS

Sakarya University, Medical Faculty, Department of Neurology, Adapazarı, Turkey



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0197> [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## A LEVETIRACETAM ÉS A LACOSAMID KIEGÉSZÍTŐ KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁNAK RETROSPEKTÍV ÖSSZEHA-SO NLÍTÁSA PARCIÁLIS EPILEPSZIA KEZELÉSÉBEN

Acar T, MD; Aras YG, MD

Ideggyogy Sz 2018;71(5-6):197-204.

**Objective** – The study aims to retrospectively compare the efficacy of lacosamide (LCS) and levetiracetam (LEV) in add-on treatment in patients with partial-onset epilepsy.

**Material and method** – Patients who have been followed-up for at least one year due to diagnosis of partial epilepsy between September 2014 and December 2017 and who had no seizure control, despite using at least two antiepileptic monotherapies, and therefore undergone LEV or LCS add-on treatment were retrospectively reviewed. Of the patients, total number of seizures and seizure control rates 6 months before and 3 and 6 months after the add-on treatment were compared.

**Results** – There was no statistically significant difference between the 30 patients in the LEV group (12 females, 18 males, mean age  $29.7 \pm 6.6$ ) and 28 patients in the LCS group (12 females, 16 males, mean age  $28.2 \pm 6.4$ ) in terms of age, gender and the duration of illness. When the LEV and LCS groups were evaluated separately, the mean number of seizures within 3 and 6 months after the add-on treatment were significantly lower than the mean number of seizures in the last 6 months before the add-on treatment ( $p < 0.005$  and  $p < 0.005$  respectively). There was no statistically significant difference between the two groups when compared with each other in terms of the rate of decrease in number of seizures and seizure control before and after the add-on treatment ( $p = 0.445$  and  $p = 0.238$ , respectively).

**Cél** – A vizsgálat célja a lacosamid (LCS) és a levetiracetam (LEV) kiegészítő kezelés hatékonyságának retrospektív összehasonlítása parciális kezdetű epilepsziában szenvedő betegek esetén.

**Anyagok és módszer** – Olyan betegek szerepeltek a vizsgálatban, akik parciális kezdetű epilepszia diagnózisát 2014 szeptembere és 2017 decembere között állapították meg, és utánkövetésük legalább egy évig zajlott, továbbá akiknél nem lehetett rohamkontrollt elérni legalább két epilepsziaellenes monoterápiával alkalmazásával, ezért vagy LEV, vagy LCS kiegészítő kezelésben részesültek. Összehasonlítottuk a betegek hat hónappal a kiegészítő kezelés előtt mért összes rohamszámát és rohamkontrollarányait a kiegészítő kezelés után három, illetve hat hónappal mért értékekkel.

**Eredmények** – A LEV-csoportba 30 beteg (12 nő, 18 férfi, átlagéletkor  $29,7 \pm 6,6$  év), az LCS-csoportba 28 beteg került (12 nő, 16 férfi, átlagéletkor  $28,2 \pm 6,4$  év); a két csoport között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az életkor, a nem és a betegség fennállásának időtartama szempontjából. A LEV- és az LCS-csoport önálló értékelése esetén a kiegészítő kezelés után három és hat hónappal mért átlagos rohamszám szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kiegészítő kezelés előtt hat hónappal ( $p < 0,005$  és  $p < 0,005$ ). A két csoport eredményeit egymással összehasonlítva nem volt szignifikáns különbség a rohamszám csökkenésében és a rohamkontroll kiegészítő kezelés előtti, illetve utáni értékében ( $p = 0,445$  és  $p = 0,238$ ).

Correspondent: Dr. Türkan ACAR, Sakarya University Medical Faculty Department of Neurology; Adapazarı, Turkey.

Phone: +905057948815, e-mail: [tdeniz38@hotmail.com](mailto:tdeniz38@hotmail.com)

<http://orcid.org/0000-0003-2001-914X>

Érkezett: 2018. február 28. Elfogadva: 2018. március 13.



**Conclusion** – LCS appears to be as effective as the currently well-established LEV in the treatment of partial onset seizures. No comparative study was found in the literature similar to this subject matter. There is a need for prospective studies for the comparison of the efficacies of these two drugs.

**Keywords:** levetiracetam, lacosamide, partial-onset epilepsy, add-on treatment

**Következtetés** – Az LCS ugyanolyan hatékonynak bizonyult a parciális kezdetű epilepszia kiegészítő kezelésében, mint a jelenleg leginkább használatos LEV. A szakirodalomban nem találtunk hasonló összehasonlító vizsgálatot. A jövőben prospektív vizsgálatokban kell összehasonlítani a két szer hatékonyságát.

**Kulcsszavak:** levetiracetam, lacosamid, parciális kezdetű epilepszia, kiegészítő kezelés

Epilepsy is a common neurological disease with an incidence ranging from 44 to 100 per 100,000 people per year and a prevalence between 0.5 and 0.8%<sup>1</sup>. The most common type of epileptic seizures is partial onset (focal) seizure arising from only one region of one of the cerebral hemispheres<sup>2</sup>. These seizures may or may not be associated with unconsciousness or tonic-clonic convulsions.

One of the biggest challenges in the management of patients with epilepsy is the side-effects of treatment<sup>3</sup>. Although seizures in the majority of patients can be controlled relatively easily with the first prescribed antiepileptic drug, about 30-40% of patients with epilepsy have resistance to antiepileptic treatment, leading to failure to decrease seizure frequency in spite of the combination of antiepileptic drugs (AED)<sup>4</sup>. After a long hiatus of very slow progress in the discovery of new drugs, numerous antiepileptic drugs that can be used especially for resistant seizure treatment have been introduced to the market in recent years.

The AEDs for partial seizures have been classified by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guideline<sup>5</sup>, one of the most up-to-date guidelines issued in January 2012, as follows: Primary AED: carbamazepine, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, sodium valproate. AED for add-on treatment: carbamazepine, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, valproic acid, topiramate. Other AEDs for those referred to tertiary phase: eslicarbazepine acetate, lacosamide, phenobarbital, phenytoin, pregabalin, tiagabine, vigabatrin and zonisamide. However, this guideline emphasized that more research should be conducted in this regard<sup>5</sup>.

Appropriate combination therapy should be selected among AEDs for minimal drug-drug interaction with minimal dose<sup>6</sup>. LEV is a water-soluble pyrrolidine derivative and its effect on analgesia and partial seizures is well known<sup>7</sup>. LCS, one of the new generation AEDs, is an approved drug for use in the add-on treatment of partial onset seizures. LCS is a

preparation that acts by increasing the slow inactivation of voltage-gated sodium channels and allows a reduction in pathological hyperexcitability without altering the activity of neurons<sup>8</sup>.

In this retrospective study, we aimed to compare the effects of LEV and LCS, administered as add-on therapy for seizure control due to failure to control seizures under AED monotherapy, on the number of seizures and seizure control in patients.

## Material and method

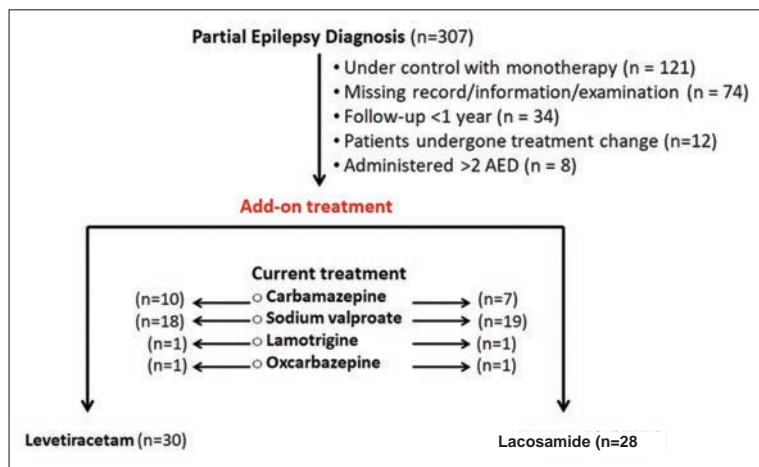
The records of adult patients diagnosed with simple or complex partial onset epilepsy, at Sakarya University Training and Research Hospital Neurology Clinic between September 2014 and December 2017, according to the 1981 Classification of Epileptic Seizures from the International League Against Epilepsy (ILAE) criteria<sup>9</sup> were reviewed retrospectively.

### PATIENT SELECTION

All patients were selected according to the following criteria: 1. Medical history and/or clinical symptoms consistent with the diagnosis of partial epilepsy with supporting evidence of electroencephalography (EEG) and/or magnetic resonance imaging (MRI) (**Table 1**); 2. Failure to achieve seizure

**Table 1.** Etiologic data of the groups for the onset partial seizure

MRI	LEV	LCS
Traumatic scar	1	
Rasmussen encephalitis		1
Stroke	2	
Hippocampal sclerosis		1
EEG abnormality	4	7



**Figure 1.** Patient selection flow diagram

control with at least two different AED monotherapy; 3. Those who received LCS or LEV add-on treatment due to having at least 5 seizures in the last 6 months; 4. Patients who reached optimal maintenance dose of LCS or LEV within at least 1 month and followed up at the 3<sup>rd</sup> and 6<sup>th</sup> months. The optimal maintenance dose range was accepted as 1000-3000 mg/day for LEV and 200- 400 mg/day for LCS. The patient selection flow diagram is shown in **Figure 1**.

#### EXCLUSION CRITERIA

Patients with missing treatment and follow-up information, patients who had a third AED or underwent epilepsy surgery, patients under 18 years of age, patients who had their optimal maintenance dose changed within the first 6 months after the add-on treatment for any reason (severe infection, surgery, pregnancy, liver and renal failure etc.) were not included in the study.

#### GROUPING AND EVALUATION OF EFFECT OF MEDICINE

Patients were divided into two groups as LEV and LCS add-on groups. The total number of seizures 6 months before and 3 and 6 months after the add-on treatment were compared. Seizure control was examined in 4 categories: 1. “No control” in the case of number of seizures increased, unchanged or decreased less than 25%; 2. “Partial seizure control” in case of decrease in number of seizures between 25-50%; 3. “Good seizure control” in the case of decrease in number of seizures between 50-75%; 4. “Very good seizure control” in the case of decrease in number of seizures more than 75%.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Mean, standard deviation, median, minimum, maximum, frequency and ratio values were used in the descriptive statistics of the data. The distribution of the variables was measured by the Kolmogorov-Smirnov test. Mann-Whitney u test was used in the analysis of quantitative independent data. Chi-square test was used to analyze qualitative independent data. SPSS 22.0 program was used in the analysis.

The ethical approval was obtained from the Sakarya University Faculty of Medicine Ethics Committee for our study.

## Results

The mean age of 58 patients (34 males, 58.6%), who met the study inclusion criteria, was  $28.9 \pm 6.5$  years (19-42). The mean age of the 30 patients in the LEV group (18 males, 60%) was  $29.7 \pm 6.6$  (19-42), and the duration of illness was  $15.0 \pm 9.4$  years. The mean age of the 28 patients in the LCS group (16 males, 57.1%) was  $28.2 \pm 6.4$  (19-40), and their duration of illness was  $13.9 \pm 7.5$  years. There was no statistically significant difference in terms of age, gender and duration of illness between the two groups (**Table 2**). In the add-on treatment, 10 patients have been treated with carbamazepine, 18 patients with sodium valproate, 1 patient with lamotrigine and 1 patient with oxcarbazepine in the LEV group, whereas 7 patients have been treated with carbamazepine, 19 patients with sodium valproate, 1 patient with lamotrigine and 1 patient with oxcarbazepine in the LCS group (**Figure 1**).

#### NUMBER OF SEIZURES

In the LEV group, the mean number of seizures was  $22.2 \pm 12.1$  during the last 6 months prior to the add-on treatment, whereas it was  $6.6 \pm 5.3$  in the third month and  $15.3 \pm 12.8$  in the sixth month after the add-on treatment. In the LCS group, the mean number of seizures was  $22.0 \pm 10.6$  during the last 6 months prior to the add-on treatment, whereas it was  $7.3 \pm 5.6$  in the third month and  $13.6 \pm 10.6$  in the sixth month after the add-on treatment. There was no statistically significant difference between the groups in terms of the number of seizures during the last 6 months before treatment and 3 and 6 months after treatment ( $p=0.876$ ,  $p=0.667$ ,  $p=$

**Table 2.** Demographic data of patients, and comparison of number of seizures in both groups during the 6 months before the LEV and LCS add-on therapy and 3 and 6 months after the LEV and LCS add-on therapy

	LEV			CS			p	
Age	Avg. ± S.D. / n-%	Median		Avg. ± S.D. / n-%	Median			
Gender	29.7±6.6	28.0		28.2±6.4	27.0		0.358	m
	12	40.0%		12	42.9%		0.825	χ <sup>2</sup>
Duration of illness (years)	18	60.0%		16	57.1%			
	15.0±9.4	15.0		13.9±7.5	15.0		0.725	m
<b>Number of Seizures</b>								
6 months before add-on	22.2±12.1	19.0		22.0±10.6	22.0		0.876	m
3 months after add-on	6.6±5.3	5.5		7.3±5.6	6.0		0.667	m
6 months after add-on	15.3±12.8	15.0		13.6±10.6	12.5		0.809	m
Rate of decrease in the number of seizures (%)	42.0±31.1	36.5		47.1±26.9	51.5		0.445	m
<b>Seizure Control (6 months before and after treatment)</b>								
No Control	11			6				
Partial Seizure Control	6	36.7%		6	21.4%			
Good Seizure Control	6	20.0%		12	42.9%			
Very Good Seizure Control	7	23.3%		4	14.3%		0.238	χ <sup>2</sup>
Full Seizure Control	1	3.3%		1	3.5%		1	χ <sup>2</sup>

m Mann-Whitney u-test χ<sup>2</sup> Chi-square test

**Table 3.** Effect of both drugs on number of seizures before and after add-on treatment

	LEV Avg. $\pm$ S.D. / n-%	Median	LCS Avg. $\pm$ S.D. / n-%	Median
<i>Number of Seizures</i>				
6 months before add-on	22.2 $\pm$ 12.1	19.0	22.0 $\pm$ 10.6	22.0
3 months after add-on	6.6 $\pm$ 5.3	5.5	7.3 $\pm$ 5.6	6.0
<i>Intragroup Change p</i>	0.000	<sup>w</sup>	0.000	<sup>w</sup>
6 months after add-on	15.3 $\pm$ 12.8	15.0	13.6 $\pm$ 10.6	12.5
<i>Intragroup Change p</i>	0.000	<sup>w</sup>	0.000	<sup>w</sup>

<sup>m</sup> Mann-Whitney u-test / <sup>w</sup> Wilcoxon test

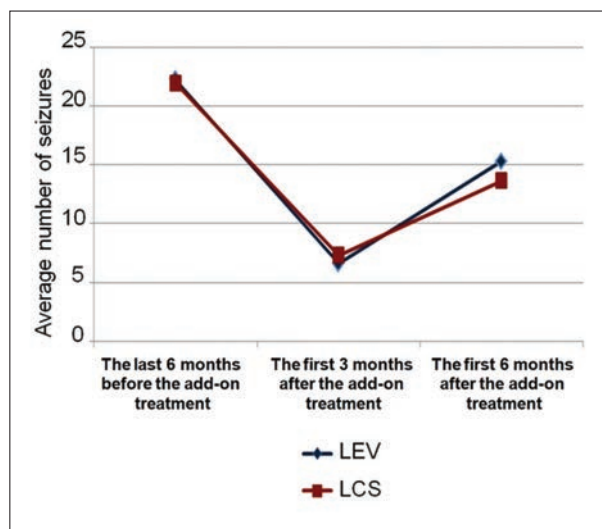
0.809, respectively). And, the rate of decrease in the number of seizures was 42.0 $\pm$ 31.1% in the LEV group and 47.1 $\pm$ 26.9% in the LCS group in the 6-month period before and after the add-on treatment, and statistically significant difference was found between the groups ( $p=0.445$ ). Mean seizure numbers and reduction rates in the number of seizures in the follow-up period of both groups are shown in **Table 2**.

When the two groups were evaluated separately, the mean number of seizures in the last 6 months before the add-on treatment was statistically significantly different from the mean number of seizures in 3 and 6 months after the add-on treatment in the LEV group ( $p<0.005$ ,  $p<0.005$  respectively). Similarly, the mean number of seizures in the last 6 months before the add-on treatment was statistically significantly different from the mean number of seizures in 6 and 3 months after the add-on treatment in the LCS group ( $p<0.005$ ,  $p<0.005$  respectively). Intragroup seizure changes are shown in **Table 3**.

The mean number of seizures in the last 6 months before the add-on treatment for both groups and the mean number of seizures in 3 and 6 months after the add-on treatment are shown in **Figure 2**.

#### SEIZURE CONTROL

As LEV add-on dose, 1 patient had 1000 mg/day, 2 patients had 1500 mg/day, 1 patient had 3000 mg/day, and the other 26 patients had 2000 mg/day of dose. Similarly, in the first 6 months after add-on treatment, there were no patients with increased number of seizures compared to the last 6 months before the add-on treatment, the number of seizures in 2 patients remained the same, and the number of seizures in 9 patients has been decreased less than 25% and there was "No seizure control" in 11 patients. The rate of decrease in the number of seizures in 6 patients was between 25% and 50%, and considered a "partial seizure control". The rate of decrease

**Figure 2.** Average number of seizures during the last 6 months before the add-on therapy and 6 and 3 months after the add-on therapy in the levetiracetam and lacosamide groups. (Honeymoon effect)

in the number of seizures in 6 patients was between 50% and 75%, and considered a "good seizure control". Seven patients were found to have "very good seizure control", i.e. at least 75% decrease in the number of seizures. Under the add-on treatment, 6 out of 30 patients were seizure-free in the first 3 months, but this number has reduced to 1 in the 6 months follow-up. Information on the seizure control in the LEV group are shown in **Table 2**.

As LCS add-on dose, two patients had 200 mg/day, 3 patients had 300 mg/day, and the other 23 patients had 400 mg/day of dose. Similarly, in the first 6 months after the add-on treatment, there were 2 patients with increased number of seizures compared to the last 6 months before the add-on treatment, the number of seizures in 1 patient remained the same, and the number of seizures in 3 patients decreased less than 25% and there was "No



**Table 4.** Data of side effect

Side Effect	LEV	LCS
Dizziness	3	3
Asthenia	1	
Headache	1	1
Somnolence	1	
Irritability	1	
Confusion		1
Nausea		2
Blurred vision		1
Constipation		1

seizure control” in 6 patients in total. The rate of decrease in the number of seizures in 6 patients was between 25% and 50%, and considered a “partial seizure control”. The rate of decrease in the number of seizures in 12 patients was between 50% and 75%, and considered a “good seizure control”. Four patients were found to have “very good seizure control”, i.e. at least 75% decrease in the number of seizures. Under the add-on therapy, 2 out of 28 patients were seizure-free in the first 3 months, but this number has decreased to 1 at 6 months follow-up. Information on seizure control in the LCS group are shown in **Table 2**.

There was no statistically significant difference between LEV and LCS groups in terms of seizure control within the last 6 months before the add-on treatment and 3 and 6 months after the add-on treatment ( $p=0.238$ ) (**Table 2**) (**Figure 2**).

Complaints of patients containing dizziness, asthenia headache, somnolence, irritability, confusion, nausea, blurred vision, and constipation and the number of patients experiencing these side effects are shown in **Table 4**.

## Discussion

There is a drug resistance in one third of patients with epilepsy, and therefore more than 10 new AEDs have been developed and approved over the last 2-3 decades. Drugs such as phenobarbital, phenytoin, carbamazepine and sodium valproate are considered “old antiepileptics”, vigabatrin, lamotrigine, gabapentin, felbamate, topiramate, tiagabine, oxcarbazepine, levetiracetam and zonisamide, which have been introduced into the market towards the end of 1980s, are considered “second generation antiepileptics”, pregabalin, rufinamide, and stiripentol as “newer antiepileptics”, and lacosamide, escarbazepine acetate, retigabine, and perampanel are considered the “most recent antiepi-

leptics”<sup>10</sup>. The most important factors affecting drug selection in patients with epilepsy are broad spectrum of efficacy, efficacy, side-effect profile, drug interaction rate, ease of use and cost. Many of these newer drugs with attractive pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles have been produced against the potential side-effects of classic AEDs, and have increased the treatment options for clinicians to be used in add-on treatment for partial onset seizures<sup>11–13</sup>.

Levetiracetam is a well-tolerated, piracetam-like drug, with mostly benign adverse effects, which affects the mechanism of synaptic oscillation and synaptic vesicle protein, called SV2A, of which its mechanism of action is not fully understood. Side effects include somnolence, anorexia, and fatigue. The most important side-effect that requires discontinuing medication is behavioral changes, which sometimes can be in the form of psychosis<sup>14, 15</sup>. Levetiracetam is frequently preferred in practice in the treatment of refractory partial epilepsy, since its efficacy at 1000-3000 mg/day dose has been proven at the level of “Class I” evidence<sup>16–18</sup>. LCS, a much newer AED known to have a dual mechanism of action, enhances slow inactivation of selective voltage-gated sodium channels resulting in neuronal membrane stabilization. Hence, it leads to inhibition of neuronal firing without affecting excitability<sup>19</sup>. The half-life is 13 hours and it’s mostly discharged in the kidney and has no known drug-drug interaction<sup>20</sup>. In addition to these positive effects, LCS attracts the attention of clinicians because of its parenteral form, such as LEV. LCS should be used at doses of 200-600 mg/day with appropriate titration to provide at least 50% seizure control in the add-on treatment<sup>21</sup>, but the allowed maximum dose in Turkey is 400 mg/day. In the light of this information, we considered the optimal dose range for our study to be 1000-3000 mg/day for LEV and 200-400 mg/day for LCS and we reviewed the patients who reached the optimal drug level with 1 month titration.

When both LEV and LCS were assessed separately in our study, there was a significant reduction in the mean number of seizures in both the third and sixth months after starting the add-on therapy. Interestingly, compared with the mean number of seizures during the last 6 months prior to the add-on treatment, it was found to be much lower in the first 6 months compared to the first 3 months after the add-on treatment (**Figure 2**). Similarly, 6/30 patients in the LEV group and 2/28 patients in the LCS group were completely seizure-free In the first 3 months, whereas this figure decreased to 1/30 (3.33%) patient for LEV and 1/28 patient (3.57%)

for LCS in the first 6 months. In some patients, the efficacy of the drug tends to decrease compared to the others, either due to personal biological reasons or due to the nature of the epilepsy and underlying conditions. New drugs are often very effective for several weeks or more often for a few months on seizures in these individuals, then the efficacy of the drug becomes reduced and the seizure control may gradually disappear, which is called the “honeymoon effect” in the literature<sup>22</sup> and is often observed in patients with partial epilepsy. The better seizure control in the first three months compared to the first six months in our study can be explained by this effect.

It has been reported in a recent retrospective study of 344 patients<sup>22</sup> that LEV add-on achieved a 16% seizure-free rate for at least 6 months and 15% for at least 1 year in patients resistant to drugs previously, and 46% of them has been reported to be under lamotrigine treatment. In the same study, a reduction of more than 50% of seizures has been reported as a partial response and the rate of partial response has been found to be 13.3%, and a decrease of less than 50% in seizures has been accepted as no-response, and this rate has been reported to be 65.1%. In our study, two patients who had no seizure for 6 months were using valproate-levetiracetam and carbamazepine- lacosamide combinations. However, the combination with lamotrigine may still be an important factor in seizure-free rate. The low seizure-free rate in our patients may be due to the fact that only one patient in each group was using lamotrigine before the add-on treatment in our study. In our study, the rate of decrease of seizures by more than 50% was 43.3% (Good seizure control: 20% + Very good seizure control: 23.3%) in LEV group and 57.2% (Good seizure control: 42.9% + Very good seizure control: 14.3) in the LCS group. This may be due to the retrospective methodology of our study. Indeed, patients who could not tolerate the treatment or who had not benefited from treatment may not be included in the study due to the lack of retrospective records because of lacking follow-ups.

In the randomized, double-blind placebo-controlled study with lacosamide, the reduction in seizure frequency were found to be 26-35.3%, 36.4-41.1%, 37.8-38.1% at doses of 200 mg/day, 400 mg/day and

600 mg/day, respectively<sup>23-25</sup>. The rates of reduction of seizures by more than 50%, as a response to treatment, were 35-38.1%, 38.3-49.4%, 41.2-49.2% at doses of 200 mg day, 400 mg/day and 600 mg/day, respectively<sup>23-25</sup>. In a recent retrospective study conducted with 83 patients<sup>26</sup>, the decrease in seizure frequency in the first month was 38.98%, and the rate of response to treatment, which has been considered 50% or more reduction in number of seizures, was 53% with the LCS add-on. In the same study<sup>26</sup>, the rate of decrease in seizure frequency at the sixth month has been reported as 33.22% and the response to treatment as 47%. In our study, seizure reduction rates within 6 months were close to these data, which were 36.5% and 51.5% in LEV and LCS groups, respectively, and no statistically significant difference was found between the groups.

Although it is not a prospective research with placebo control, we believe our study, which uses well-kept follow-up records of patients who admitted clinic control every three months regularly, is of importance since there were no study that compares the efficacy of LEV and LCS add-on treatments in the literature yet.

## Conclusion

Our results have shown that both lacosamide and levetiracetam are effective as an add-on treatment in partial onset seizures. However, there is a need for prospective studies with wider sampling in this regard.

### CONFLICT OF INTEREST

*The authors report no conflict of interest.*

### FINANCIAL SUPPORT

*The authors declared that they did not receive financial support for this study.*

### LIMITATIONS

*Retrospective nature of this study and lack of placebo control group are the limitations of this study. Failure to take into account the effect of the monotherapies received by patients before the add-on therapy can be considered another important limitation of the study.*

## REFERENCES

1. Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, Hermann B, Penovich P, Scherer A, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy research* 2000;41(1):39-51. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(00\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(00)00126-1)
2. Zelano J, Ben-Menachem E. Eslicarbazepine acetate for the treatment of partial epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(8):1165-9. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1182984>
3. Cereghino JJ, Brock JT, Van Meter JC, et al. The efficacy of carbamazepine combinations in epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:733-41. <https://doi.org/10.1002/cpt1975186733>
4. Löscher W, Schmidt D. New drugs for the treatment of epilepsy. *Current Opinion Investigating Drugs* 1993;2:1067-95.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. NICE clinical guideline 137. Issued: Jan 2012. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG137>.
6. St Louis EK. Truly 'rational' polytherapy: Maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:96-105. <https://doi.org/10.2174/157015909788848929>
7. De Smedt T, Raedt R, Vonck K, Boon P. The clinical profile of a novel anticonvulsant drug. *CNS Drug Rev* 2007;13:57-78. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2007.00005.x> <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2007.00004.x>
8. Krauss GL, Edwards HB, Lin B. Lacosamide for the treatment of epilepsy. *Ann Med* 2012;44:674-9. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.603700>
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x>
10. Besag FM, Patsalos PN. New developments in the treatment of partial-onset epilepsy. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2012;8:455.
11. Bek S, Kaşıkçı T, Koç G, Genç G, Gökçil Z, Odabaşı Z. Epilepsi tedavisinde klasik ve yeni antiepileptik ilaç seçimi. *Türk Norol Derg* 2009;15:71-7.
12. Brodie MJ, Kwan P. Newer drugs for focal epilepsy in adults. *BMJ: British Medical Journal* 2012;344:e345.
13. Gao L, Li S. Emerging drugs for partial-onset epilepsy: a review of brivaracetam. *Therapeutics and clinical risk management* 2016;12:719.
14. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(3):241-50. <http://www.journalagent.com/epilepsi/pdfs/JTES-07088-REVIEW-ERDOGAN.pdf>
15. Surges R, Volynski KE, Walker MC. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam its cellular mechanism of actions in epilepsy revisited. *Ther ADV Neurol Disord* 2008;1:13-24. <https://doi.org/10.1177/1756285608094212>
16. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236-42. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.2.236>
17. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *European Levetiracetam Study Group Epilepsia* 2000;41:1179-86. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00323.x>
18. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000;41:1276-83. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb04605.x>
19. Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008;73:157-69. <https://doi.org/10.1124/mol.107.039867>
20. Chu-Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:214-23. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2010.10.003>
21. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48:1308-17. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01188.x>
22. Kinirons P, et al. Predicting drug-resistant patients who respond to add-on therapy with levetiracetam. *Seizure - European Journal of Epilepsy* 2006;15(6):387-92.
23. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010;51(6):958-67. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02496.x>
24. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50(3):443-53. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01951.x>
25. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48(7):1308-17. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01188.x>
26. Koç G, Bek S, Karadaş Ö, Eroğlu E, Gökçil Z. The role of add-on lacosamide therapy in the treatment of focal onset epilepsy. *Epilepsia* 2017;23(3):103-8. <https://doi.org/10.14744/epilepsi.2017.07078>

# ASSESSMENT OF MENTAL HEALTH OF CARERS ACCORDING TO PATIENT STAGE OF IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE

Hülya OLGUN YAZAR<sup>1</sup>, Tamer YAZAR<sup>2</sup>, Esra YANCAR DEMİR<sup>3</sup>, Soner ÇANKAYA<sup>4</sup>, Özgür ENGİNYURT<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Ordu University Education and Research Hospital, Neurology, Ordu, Turkey

<sup>2</sup>Ordu State Hospital, Neurology, Ordu, Turkey

<sup>3</sup>Ordu University Faculty of Medicine, Department of Mental Health and Diseases, Ordu, Turkey

<sup>4</sup>Ordu University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Ordu, Turkey

<sup>5</sup>Ordu University Faculty of Medicine, Department of Family Practitioners, Ordu, Turkey



English | <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0205> | [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## KÜLÖNBÖZŐ STÁDIUMÚ IDIOPATHIÁS PARKINSON-KÓROS BETEGEK GONDOZÓINAK EGÉSZSÉGÁLLAPOT-FELMÉRÉSE

Yazar HO, MD; Yazar T, MD; Demir EY, MD;  
Çankaya S, MD; Enginyurt Ö, MD

*Ideggyogy Sz* 2018;71(5-6):205-212.

**Purpose** – In this study the aim was to collect data to assess the mental health of carers for patients with diagnosis of idiopathic Parkinson's disease (IPD) according to disease stage and to examine precautions to reduce the patient and disease load on carers.

**Method** – The study included 144 patients with staging according to modified Hoehn and Yahr criteria and 144 patient relatives who provided care support for patients every day, for some or all of the day, and who were over the age of 18 years and accepted participation in the research. Our prospective and cross-sectional study performed detailed neurological examination of patients, and after completing the 'Personal Information Form' with the interviewer every patient, with idiopathic Parkinson's disease (IPD) according to 'UK Brain Bank' diagnostic criteria, had the 'Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)' and 'Modified Hoehn and Yahr scale (HYS)' applied. Carers first completed the 'Personal Information Form' and then had the 'Short Symptom Inventory (SSI)' applied.

**Results** – As the stage of disease increased, the points for all sub-scales of the Short Symptom Inventory increased.

**Conclusion** – With the parallel increase in disease scores and UPDRS stage scores, the points obtained by carers on the SSI sub-scales increased. This data shows that with progressing disease stage, the load on the carer increases and mental health begins to be disrupted.

**Keywords:** idiopathic Parkinson's disease, Short Symptom Inventory, mental health, care load

**Cél** – A vizsgálat célja az idiopathiás Parkinson-kór (IPD) különböző stádiumaiban szenvedő betegek gondozóinak mentális egészségi állapotának felmérése, és annak megvizsgálása volt, csökkenthető-e óvintézkedésekkel a gondozókra nehezedő teher.

**Módszerek** – A vizsgálatban 144 IPD-beteg vett részt (a betegségstádium szerinti beosztás a módosított Hoehn–Yahr-kritériumok alapján történt), továbbá a betegek egy-egy 18 éven felüli gondozója, akik mindennapos – esetenként egész napra kiterjedő – ellátást biztosítottak a betegek számára. A prospektív és keresztmetszeti vizsgálat során a UK Brain Bank IPD-beteggel kapcsolatos diagnosztikus kritériumait alkalmazva elvégeztük a betegek részletes neurológiai kivizsgálását, állapotukat az Egyesített Parkinson-kór Pontozó Skála (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) és a Módosított Hoehn–Yahr-skála (Modified Hoehn and Yahr scale, HYS) alapján pontoztuk. A gondozók a személyes adatokkal kapcsolatos kérdőívet és a Rövidített Egészségkérdőívet (Short Symptom Inventory, SSI) töltötték ki.

**Eredmények** – A gondozottak betegségstádiumának és UPDRS-pontszámának növekedésével párhuzamosan valamennyi alskálán nőtt a gondozók SSI-pontszáma.

**Következtetés** – A gondozottak betegségprogressziójának előrehaladásával párhuzamosan nő a gondozókra nehezedő teher, és mentális egészségi állapotuk hanyatlani kezd.

**Kulcsszavak:** idiopathiás Parkinson-kór, Rövidített Egészségkérdőív, mentális egészség, a gondozókra nehezedő teher

Correspondent: Dr. Hülya Olgun YAZAR, Ordu University, Education and Research Hospital, Neurology, Ordu, Turkey, Cumhuriyet Campus PK 52200 Center. E-mail: [hulyazar@yahoo.com](mailto:hulyazar@yahoo.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-2768-6092>

Érkezett: 2017. december 5. Elfogadva: 2018. január 9.



The length of human life has clearly increased in the last fifty years and there is a parallel increase in survival durations after disease due to developments in medicine. In the twenty-first century when globalization, industrialization and the transition from rural to urban life are intense, family units have reduced in size, the number of individuals involved in working life in families has increased and the number of people who can undertake the care of individuals dealing with chronic disease in families has reduced.

The care load concept is used to represent the physical, psychosocial or material responses experienced while providing care. Characteristics related to social, cultural and family unit structure and differences in health care systems are among general factors that may affect care conditions. Among personal factors related to the carer's perception of care load are the age of the carer, ethnic background, sex, relationship with patient, whether they are voluntarily caring or not, educational level, economic situation, whether they have disease or not, coping skills, beliefs, social support and cultural characteristics of the society they live in.

Parkinson's disease is a progressive chronic neurodegenerative disease with motor symptoms like tremor, bradykinesia, and rigidity and cognitive dysfunction<sup>1</sup>. In addition to the increasing degree of disability of the patient, due to some side effects linked to the medications used for treatment and especially because of significant reductions in movement ability, daily quality of life is negatively affected. As a result the majority of patients reach a state where they require aid and care of others after a certain stage of the disease. A study found that the people caring for those with chronic diseases like Parkinson's disease have excessive psychosocial and economic load, that this load increases over time along with choices and monitoring of treatment. The study recommended that it was necessary to consider the health situation of carers noting the difficulties they encounter and if necessary preventive approaches should be considered<sup>1,2</sup>.

The aim of our study is to collect data related to assessing the mental health of relatives caring for patients with different stages of IPD diagnosis and about reducing the patient and disease load on the carer and thus contribute to the literature.

## Material and method

### POPULATION AND SAMPLE OF THE RESEARCH

The population of the research comprised patients treated and monitored in neurology clinics at Ordu

University Education and Research Hospital and Ordu State Hospital and relatives providing care for these patients.

Inclusion criteria for the study were those individuals providing care every day for some or all of the day for patients with idiopathic Parkinson's disease diagnosis according to 'UK Brain Bank' diagnostic criteria, separated into stages according to the UPDRS and HYS criteria, who were over the age of 18 years and agreed to participate in the research.

### DATA COLLECTION TOOLS

Detailed neurological examination of patients was performed. After completing the "Personal Information Form" each patient had UPDRS and HYS applied and IPD stage and physical state were determined.

Carers first completed the "Personal Information Form" and then the "Short Symptom Inventory".

#### *Information form*

This information form was created by the researchers to determine the socio-demographic situation of patients and patients' relatives.

#### *Short Symptom Inventory*

Developed by *Derogatis* (1975, 1992) this scale was adapted by *Şahin and Durak* (1994) and was prepared with the aim of catching psychiatric problems in a variety of medical situations<sup>3-5</sup>. This scale comprises 53 items chosen from among the items on the 90-item Symptom Checklist (SCL-90-R). In three separate studies the Cronbach alpha internal consistency total points for the scale varied between 0.96 and 0.95 with coefficients for the sub-scales varying from 0.55 to 0.86. The 9 sub-scales of the scale are somatization (S) (items 2, 7, 23, 29, 30, 33, 37), obsessive compulsive disorder (OCD) (items 5, 15, 26, 27, 32, 36), interpersonal sensitivity (IS) (items 20, 21, 22, 42), depression (D) (items 9, 16, 17, 18, 35, 50), anxiety disorder (A) (items 1, 12, 19, 38, 45, 49), hostility (H) (items 6, 13, 40, 41, 46), phobic anxiety (PA) (items 8, 28, 31, 43, 47), paranoid thoughts (PT) (items 4, 10, 24, 48, 51) and psychosis (P) (items 3, 14, 34, 44, 53). Additional items (AI) (items 11, 25, 39, 52) are related to eating disorders, sleep disorders, thoughts about death and dying and feelings of guilt.

#### *Idiopathic Parkinson's disease according to 'UK Brain Bank' diagnostic criteria*

It is expected that the presence of bradykinesia will be accompanied by one of the following criteria:

rigidity, resting tremor between 4-6 Hz, disruption of reflexes preserving stance and balance. It is necessary to exclude other diseases that may cause Parkinsonism and to fulfill at least three of the supporting criteria (unilateral onset, presence of resting tremor, progressive asymmetry continuing on the initially affected side, good response to levodopa treatment, dyskinesia revealed by levodopa treatment, response to 5 years or longer levodopa treatment, clinical process lasting 10 years or more)<sup>6</sup>.

#### *Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)*

The UPDRS is the most commonly used scale to assess Parkinson patients. It comprises four sections of emotion and thoughts (total 16 points), motor (total 92 points), daily life (total 52 points) and treatment complications (total 23 points). With a points system between 0 and 4, the increase in total points on this scale indicates that symptoms are increased<sup>7</sup>.

#### *Modified Hoehn and Yahr Scale (HYS)*

This is a scale used to stage Parkinson's disease. It comprises five stages. As the stage increases, the disease is understood to have progressed. Stage 0 is no symptoms of disease and stage 5 is a bedridden patient representing the most advanced stage of the disease<sup>8</sup>.

#### ETHICAL ASPECTS OF THE RESEARCH

To study patients diagnosed with idiopathic Parkinson's disease monitored in the neurology clinics of Ordu University Education and Research Hospital and Ordu State Hospital and relatives caring for patients, permission was obtained from the Ordu Provincial Union of Public Hospitals General Secretary and from Ordu University Education and Research Hospital ethics committee decision number 2017/110. Participation in the research was on a voluntary basis, with no names written on the data collection forms. It was stated that information collected from patients and their relatives would not be used outside the aim of the research.

#### STATISTICAL ANALYSIS

Data obtained in the study were first assessed for the assumption of normality with the Kolmogorov-Smirnov test ( $p > 0.05$ ). The differences between points obtained for the S, OCD, D, A, H, PA, PT, P and AI sub-scales in terms of sex of patients and

carers were assessed with the Student t test, differences in terms of dementia stage were tested with the one way analysis of variance and Tukey multiple comparison tests. The correlations between the ages of the patient and carer and disease duration with points obtained from the S, OCD, D, A, H, PA, PT, P and AI sub-scales were evaluated with the Pearson correlation coefficient. The research findings are stated as n, mean and standard deviation. A significance level of 0.05 was accepted as significant. All statistical calculations were performed with the SPSS 21.0 statistical program.

## Results

The study included a total of 144 patients with 70 female (48.6%) and 74 male (51.4%) and 144 patient relatives caring for these patients with 98 female (68.1%) and 46 (31.9%) male.

The patients' ages were 56 to 88 years (mean  $72.54 \pm 6.19$ ) with disease duration of 1 to 20 years (mean  $6.48 \pm 4.19$ ), while the ages of carers were 19 to 78 years (mean  $52.76 \pm 11.76$ ).

According to disease stage, there were statistically significant differences between patient age, disease duration, UPDRS scores and SSI sub-scale points ( $p < 0.001$ ). As the disease stage of individuals included in the study increased, there was an increase in sub-scale points on the SSI scale for carers, with statistical increases in patient age, disease duration and UPDRS points identified in parallel (**Table 1**).

There was a positive significant correlation between the patient age and disease duration with the SSI sub-scale points obtained by carers ( $< 0.05$ ). There was a negative correlation between the age of carers and SSI sub-scale points ( $< 0.05$ ). In other words, as the patient age and disease duration increased and as the age of the carer fell, there was an increase in the points obtained by the carer for SSI sub-scales (**Table 2**).

There was a positive significant correlation between the points obtained by the carer for SSI sub-scales (**Table 3**). For example, as the level of depression of the carer increased, there was an increase observed in anxiety disorders ( $p < 0.001$ ).

There were significant differences determined in points obtained for all SSI sub-scales according to material aid situation of the carer ( $p < 0.05$ ). Carers receiving material aid were found to have higher points for somatization, OCD, IS, D, A, H, PA, PT, P and AI sub-scale points compared to those who were not receiving material support ( $p < 0.05$ ) (**Table 4**).

**Table 1. Patient data and SSI subgroup analysis of carers according to HYS stages**

Characteristics	1	1.5	2	2.5	3	4	5	P-values
<i>Patient data</i>								
Age	68.0±4.20c	67.9±4.19c	70.1±3.39bc	73.8±3.42ab	73.8±7.64ab	77.6±5.21a	76.4±3.03a	<0.001
Disease duration	1.67±0.80f	2.90±1.41ef	4.35±1.56de	6.55±1.99cd	8.26±3.47bc	11.48±3.39a	9.86±3.28ab	<0.001
UPDRS	26.4±1.94g	35.9±3.08f	43.2±1.84e	51.0±2.46d	59.0±2.36c	69.8±2.86b	82.9±5.77a	<0.001
<i>Carer data</i>								
Somatization	4.48±0.98d	7.45±1.28c	10.45±1.05b	12.95±1.61a	13.81±2.02a	14.38±3.44a	14.14±3.97a	<0.001
OCD	4.90±1.22d	8.20±1.70c	10.40±1.82b	12.50±2.26ab	13.43±2.77a	13.67±2.61a	14.33±3.29a	<0.001
Interpersonal sensitivity	3.29±1.15e	6.00±1.95d	7.50±1.93cd	8.20±2.48bcd	8.95±2.44abc	10.24±2.41ab	11.19±3.70a	<0.001
Depression	4.10±1.37c	6.30±2.00c	10.00±2.47b	11.90±2.67ab	11.71±2.81ab	12.38±2.29a	12.62±3.11a	<0.001
Anxiety	3.10±1.30d	5.50±1.50c	8.50±2.44b	10.15±2.43ab	10.67±2.97a	10.62±1.69a	11.05±2.69a	<0.001
Hosfility	2.76±1.34e	4.40±1.70de	5.75±2.02cd	7.75±2.43bc	8.43±2.34ab	8.95±2.42ab	10.29±3.58a	<0.001
Phobic anxiety	3.19±1.36d	4.55±2.04cd	5.45±1.76bc	6.50±2.76ab	5.81±1.97bc	7.76±1.67a	6.86±2.22ab	<0.001
Paranoid thoughts	2.14±1.35c	4.15±2.11bc	5.75±2.38ab	6.75±2.29a	7.24±2.47a	7.81±2.48a	7.76±2.21a	<0.001
Psychosis	1.90±1.09d	3.55±1.82cd	4.30±1.92bc	5.00±1.49abc	5.38±2.36abc	6.29±1.74a	5.86±2.94ab	<0.001
Additional items	3.95±1.02d	5.30±1.72cd	6.05±1.10bc	8.00±1.34a	6.95±1.80ab	8.33±1.83a	7.95±2.78a	<0.001

There were significant differences determined in points obtained for all SSI sub-scales according to psychological aid situation of the carer ( $p<0.05$ ) (**Table 5**). Carers receiving psychological aid were found to have higher points for SSI sub-scale points compared to carers who were not receiving support.

## Discussion

Parkinson's disease is a progressive chronic neurodegenerative disease with tremor, motor symptoms (rigidity, bradykinesia, etc.) and cognitive dysfunction observed<sup>2</sup>. The prevalence of the disease varies, and is reported as 80.6-187/100,000 globally and 111/100,000 in Turkey. Studies in a variety of countries have reported different results, with the general annual parkinsonism incidence known to vary between 4.5-21/100,000<sup>9</sup>.

Caring for chronic patients is a corrosive and serious process that may permanently affect the carer and change the course of life linked to the clinical stage of the disease. There are different responsibilities awaiting the carer with each clinical stage and there is an increase in care load in parallel with these stages<sup>10, 11</sup>. In our study we investigated the mental health state of carers for IPD patients according to disease stage of the patient.

In our study, 68.1% of carers for IPD patients were female and 39.1% were male. When the literature is investigated, the sex of the carer is a significant factor on care load and women were identified to have greater load<sup>12, 13</sup>. In Turkey, caring work is accepted as a duty belonging to women. This situation may lead to corrosion and depression experienced by women due to caring and there is a reduction in self-confidence linked to this. Men experience positive emotions linked to providing care that is not expected from them<sup>12, 14</sup>. Our study supports the sociocultural values of our country, with the majority of carers identified to be women.

With the progression of disease stage, the increase in disease duration and side effects linked to medication, the daily life activities of the patients and relatives are negatively affected. The majority of patients require support in progressive stages of the disease. In studies, the mental and material load on carers of Parkinson's disease patients was found to be excessive, with this load increased as the duration of disease and stage progress, and focus was on the importance of the need to note this situation during treatment and monitoring and to prioritize preventive approaches<sup>2, 15</sup>. A study by *Gonzales et al.* identified that within 1 year of disease diagnosis more than 50% of carers had newly diagnosed mod-

**Table 2.** Correlation of ages of patients and carers and disease duration with SSI subscale points

	S	OCD	IS	D	A	H	PA	PT	P	AM	
Patient age	R	0.421	0.401	0.391	0.496	0.480	0.410	0.510	0.369	0.256	0.335
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001
Carer age	R	−0.129	−0.123	<0.001	−0.176	−0.245	−0.202	−0.029	−0.236	−0.148	−0.044
	p-value	0.124	0.141	0.996	0.035	0.003	0.015	0.730	0.004	0.076	0.604
Disease duration	R	0.611	0.573	0.507	0.626	0.617	0.528	0.524	0.489	0.390	0.457
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SSI: Short Symptom Inventory, S: somatization, OCD: obsessive compulsive disorder, IS: interpersonal sensitivity, D: depression, A: anxiety disorder, H: hostility, PA: phobic anxiety, PT: paranoid thoughts, P: psychosis, AI: additional items

**Table 3.** Correlation of SSI subscale points obtained by carers

		OCD	IS	D	A	H	PA	PT	P	AI
S	R	0.869	0.722	0.690	0.716	0.619	0.532	0.655	0.642	0.625
	p-value	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
OCD	R		0.717	0.706	0.716	0.617	0.571	0.696	0.660	0.659
	p-value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
IS	R			0.459	0.529	0.614	0.480	0.525	0.486	0.411
	p-value			<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
D	R				0.797	0.602	0.501	0.653	0.595	0.586
	p-value				<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
A	R					0.617	0.492	0.707	0.587	0.589
	p-value					<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
H	R						0.467	0.613	0.527	0.462
	p-value						<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
PA	R							0.466	0.541	0.488
	p-value							<0.001	<0.001	<0.001
PT	R								0.682	0.601
	p-value								<0.001	<0.001
P	R									0.614
	p-value									<0.001

SSI: Short Symptom Inventory, OCD: obsessive compulsive disorder, IS: interpersonal sensitivity, D: depression, A: anxiety disorder, H: hostility, PA: phobic anxiety, PT: paranoid thoughts, P: psychosis, AI: additional items

erate-serious depression<sup>16</sup>. A study by *Dura et al.* observed the rate of depression among carers was 24%, with anxiety at 10%<sup>17</sup>. Our study data support these previous studies on the topic with carers identified to have high points for all SSI sub-scales and to experience mental health problems. The disruption of mental health for all sub-scales differed significantly with a statistically significant increase observed as disease stage progressed in parallel with UPDRS scores, which complies with these studies. The identification of a significant difference in care load with increasing disease stage is probably related to reduction in the patient's ability to complete daily living activities, the progressive dysfunction in behavioral, psychological and cognitive functions and the carers' difficulties in dealing with problems caused by the destructive nature of the disease. With the advance in disease stage, in

addition to increases in disease duration and the patient's degree of disability, the limitations to physical activity negatively affect quality of life. The majority of patients become dependent on aid and care from others in progressive stages of the disease<sup>18–23</sup>.

In our study as the patient age and disease duration increased and as the carer's age reduced, the points obtained by carers for all SSI sub-scales were observed to increase. Older carers receive more social support than younger carers and as a result the perception of load appears to be greater among young carers. The significant negative correlation between the age of the carer and mental health mentioned in the literature is in accordance with our data<sup>24</sup>. The care load is closely related to the care duration, with an increasing trend reported for care loads in advancing periods<sup>25–27</sup>. In our



**Table 4.** SSI subscale points in situations where carers have material support

Material support	N	Mean	Std. deviation	p-values
<i>Somatization</i>				
Yes	93	12.43	4.03	<0.001
No	51	8.71	3.58	
<i>OCD</i>				
Yes	93	12.31	3.76	<0.001
No	51	8.82	3.30	
<i>Interpersonal sensitivity</i>				
Yes	93	8.80	3.42	<0.001
No	51	6.33	2.87	
<i>Depression</i>				
Yes	93	10.84	3.25	<0.001
No	51	8.10	4.48	
<i>Anxiety</i>				
Yes	93	9.59	3.33	<0.001
No	51	6.57	3.27	
<i>Hostility</i>				
Yes	93	7.75	3.45	<0.001
No	51	5.41	2.79	
<i>Phobic anxiety</i>				
Yes	93	6.39	2.36	<0.001
No	51	4.55	2.09	
<i>Paranoid thoughts</i>				
Yes	93	6.66	2.72	<0.001
No	51	4.67	2.90	
<i>Psychosis</i>				
Yes	93	5.05	2.29	0.003
No	51	3.82	2.43	
<i>Additional items</i>				
Yes	93	7.19	2.33	<0.001
No	51	5.67	1.87	

study, in accordance with the literature, there was a significant increase identified in all carer SSI subscales with disease duration.

In our study, there was a significant positive correlation identified between all SSI sub-scale points obtained by carers. For example, as the depression level of the carer increased, the anxiety disorder was observed to increase. Comorbidities with psychiatric disorders is a commonly observed situation, and an increase in one subdimension led to increases in other subdimensions, which is a valuable finding in terms of supporting comorbidity. There are many variables related to patient and carer that affect care load. Variables like the level of the disease (full or partial dependence), communication level of the patient, personality changes of the patient, behavioral and psychological symptoms along with the sex, educational level, marital status, physical and mental health state of the carer are effective on the care load, with different levels of care duties known to cause psychopathologies<sup>19, 28</sup>. The association of all psychopathologies in rela-

tives caring for IPD patients who cannot fulfill self-care needs, cannot move on their own, have difficulties or inability to communicate and cannot live without the aid of others was identified in our study, complying with literature data<sup>28</sup>.

According to the material aid received by the carer, a significant difference was determined for all SSI sub-scale points. Carers receiving material aid had higher somatization, OCD, IS, D, A, H, PS, PT, P and AI sub-scale points compared to carers not receiving material aid. Our data is in accordance with studies stating the carers with low income levels (receiving material aid) have greater load<sup>10, 20</sup>.

There were significant differences determined in terms of points obtained on all SSI subscales in the study according to whether the carer was receiving psychological support. Carers receiving psychological support were observed to have higher points on SSI subscales compared to carers who were not receiving support. Though the observation of more psychiatric symptoms in those receiving psycholog-

**Table 5.** SSI subscale points in situations where carers receive psychological support

Psychological support	n	Mean	Std. deviation	p-values
<i>Somatization</i>				
Yes	87	12.00	4.12	0.002
No	57	9.75	4.14	
<i>OCD</i>				
Yes	87	12.03	3.82	<0.001
No	57	9.61	3.75	
<i>Interpersonal sensitivity</i>				
Yes	87	8.66	3.33	0.001
No	57	6.81	3.31	
<i>Depression</i>				
Yes	87	10.68	3.61	0.002
No	57	8.63	4.13	
<i>Anxiety</i>				
Yes	87	9.29	3.33	0.001
No	57	7.35	3.72	
<i>Hostility</i>				
Yes	87	7.75	3.46	<0.001
No	57	5.67	2.94	
<i>Phobic anxiety</i>				
Yes	87	6.45	2.39	<0.001
No	57	4.65	2.07	
<i>Paranoid thoughts</i>				
Yes	87	6.64	2.81	<0.001
No	57	4.89	2.82	
<i>Psychosis</i>				
Yes	87	4.92	2.46	0.063
No	57	4.16	2.27	
<i>Additional items</i>				
Yes	87	7.10	2.33	0.003
No	57	5.96	2.06	

ical support appears contradictory, this contradiction may be explained by considering the patient relatives receiving psychiatric support were included in our sampling group regardless of a certain treatment duration. As a result this may be assessed as consistent in terms of showing that individuals with more psychiatric symptoms make more demands for psychiatric support.

## Conclusion and recommendations

According to the results of our study, with the increase in disease stage the points obtained by carers for SSI sub-scales increased. Additionally, the parallel increase in UPDRS score stages produces the same results. All this data shows that with advanced disease stage, the load on the carer and the degree of mental health disruption of the carer increases. IPD affects the patient's functionality

and increases their dependence on others. This situation leads to the requirement of a large degree of support from carers especially in the advancing stages of the disease in affected individuals. As a result, in addition to the medical treatment of this disease, it is important to take precautions to reduce the load on the carer. Otherwise, the mental health of the carer will be disrupted and in parallel the quality of patient care will be affected indicating a negative trend to disease prognosis.

Our study and previous studies on this topic provide an important contribution to the literature in accordance with community-based treatment approaches, in terms of emphasizing the importance of guidance services for the patient and carer (informing in advance about problems that may be experienced, developing strategies to resolve problems, etc.). However, with this viewpoint we believe the quality of the caring process and life of patients may be improved.

## REFERENCES

1. Atagiin MI, Balaban ÖD, Atagiin Z, Elagöz, Özpolat AY. Caregiver Burden in Chronic Diseases. Current approaches in psychiatry 2011;3(3):513-52. <https://doi.org/10.5455/cap.20110323>
2. Lökk J. Caregiver strain in Parkinson's disease and the impact of disease duration. Eur J Phys Rehabil Med 2008; 44:39-45.
3. Derogatis LR. Brief Symptom Inventory. Clinical Psychometric Research: Baltimore; 1975.
4. Derogatis LR. The Brief Symptom Inventory (BSI): Administration, scoring & procedures manual-II. USA. Clinical Psychometric Research Inc., 1992.
5. Sahin NH, Durak A. Brief Symptom Inventory-BSI: A study of the Brief Symptom Inventory in Turkish Youth. Turkish Journal of Psychology 1994;9(31):44-56.
6. Litvan I, et al. SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. Mov Disord 2003; 18(5):467-86. <https://doi.org/10.1002/mds.10459>
7. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. Mov Disord 2002;17: 867-76. <https://doi.org/10.1002/mds.10248>
8. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427-42. <https://doi.org/10.1212/WNL.17.5.427>
9. Torun , Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eski ehir, Turkey. Eur J Neurol 1995;2(suppl 1): 44-5.
10. Koca E, Ta kaplıo lu Ö, Bakar M. Caregiver Burden in Different Stages of Alzheimer's Disease. Arch Neuropsychiatry 2017;54:82-6. <https://doi.org/10.5152/npa.2017.11304>
11. Yilmaz A, Turan E, Gundogar D. Predictors of burnout in the family caregivers of Alzheimer's disease: evidence from Turkey. Australas J Ageing 2009;28:16-21. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6612.2008.00319.x>
12. Larsen LS. Effectiveness of a counseling intervention to assist family caregivers of chronically ill relatives. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv 1998;36:26-32.
13. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, Sands L, Lindquist K, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. JAMA 2002; 287:2090-7. <https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2090>
14. Sisk RJ. Caregiver burden and health promotion. Int J Nurs Stud 2000;37:37-43. [https://doi.org/10.1016/S0020-7489\(99\)00053-X](https://doi.org/10.1016/S0020-7489(99)00053-X)
15. Morimoto T, Schreiner AS, Asano H. Caregiver burden and health-related quality of life among Japanese stroke caregivers. Age Ageing 2003;32:218-23. <https://doi.org/10.1093/ageing/32.2.218>
16. Gonzalez-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. Int J Geriatr Psychiatry 1999;14(9): 701-10. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199909\)14:9<701](http://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199909)14:9<701)
17. Dura JR, Stukenberg KW, Kiecolt-Glaser JK. Anxiety and depressive disorders in adult children caring for demented parents. Psychol Aging 1991;6(3):467-73. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.6.3.467>
18. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Bravo M, Aguero H, Duara R. Predictors of positive and negative appraisal among Cuban American caregivers of Alzheimer's disease patients. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:481-7. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200006\)15:6<481::AID-GPS984>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200006)15:6<481::AID-GPS984>3.0.CO;2-J)
19. Rose-Rego SK, Strauss ME, Smyth KA. Differences in the perceived well-being of wives and husbands caring for persons with Alzheimer's disease. Gerontologist 1998;38:224-30. <https://doi.org/10.1093/geront/38.2.224>
20. Allen SM, Goldscheider F, Ciambone DA. Gender roles, marital intimacy, and nomination of spouse as primary caregiver. Gerontologist 1999;39:150-8. <https://doi.org/10.1093/geront/39.2.150>
21. Waite A, Bebington P, Skelton-Robinson M, Orrell M. Social factors and depression in carers of people with dementia. International Journal of Geriatric Psychiatry 2004; 19:582-7. <https://doi.org/10.1002/gps.1136>
22. Nabors N, Seacat J, Rosenthal M. Predictors of caregiver burden following traumatic brain injury. Brain Inj 2002; 16:1039-50. <https://doi.org/10.1080/02699050210155285>
23. Asada T, Motonaga T, Kinoshita T. Predictors of severity of behavioral disturbance among community-dwelling elderly individuals with Alzheimer's disease: a 6-year follow-up study. Psychiatry Clin Neurosci 2000;54:673-7. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2000.00768.x>
24. Sink KM, Covinsky KE, Barnes DE, Newcomer RJ, Yaffe K. Caregiver Characteristics Are Associated with Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Journal of American Geriatric Society 2006;54(5):796-803. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00697.x>
25. Crespo M, Lopez J, Zarit SH. Depression and anxiety in primary caregivers: a comparative study of caregivers of demented and nondemented older persons. International Journal of Geriatric Psychiatry 2005;20:591-2. <https://doi.org/10.1002/gps.1321>
26. Roick C, Heider D, Toumi M, Angermeyer MC. The impact of caregivers characteristics, patients conditions and regional differences on family burden in schizophrenia: a longitudinal analysis. Objective: Impact of caregiver characteristics, patient variables, and regional differences on family burden. Acta Psychiatrica Scandinavica 2006;114:363-74. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2006.00797.x>
27. Ergh TC, Hanks RA, Rapport LJ, Coleman RD. Social support moderates caregiver life satisfaction following traumatic brain injury. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2003;25(8):1090-101. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.8.1090.16735>
28. Şahin EM, Yalçın BM. Comparing the incidences of depression at the elderly living in nursing home or at their own homes. Geriatri-Turkish Journal of Geriatrics 2003;6:1013.

# WHAT IS THE REAL EFFECT OF PREGABALIN IN PATIENTS WITH DIABETIC NEUROPATHIC PAIN? (DO PATIENTS SUFFER FROM LESS PAIN OR DO THEY LESS CARE ABOUT IT?)

Çağdaş ERDOĞAN<sup>1</sup>, Nedim ONGUN<sup>1</sup>, Selim TÜMKAYA<sup>2</sup>, Hakan ALKAN<sup>3</sup>, Neşe ÖZTÜRK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale University, Department of Neurology, Denizli, Turkey

<sup>2</sup>Pamukkale University, Department of Psychiatry, Denizli, Turkey

<sup>3</sup>Pamukkale University, Department of Physical Therapy Rehabilitation, Denizli, Turkey



English <http://dx.doi.org/10.18071/isz.71.0213> [www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

## MI A PREGABALIN VALÓDI HATÁSA DIABETESES NEUROPATHIÁS FÁJDALOM ESETÉN? (KEVESEBB FÁJDALOMMAL KÜZDENEK A BETEGEK VAGY KEVÉSBÉ ZAVARJA ŐKET A FÁJDALOM?)

Erdoğan Ç, MD; Ongun N, MD; Tümkaya S, MD;

Alkan H, MD; Öztürk N, MD

*Ideggyogy Sz* 2018;71(5-6):213-216.

**Objectives** – Depression and anxiety are frequent in patients with chronic diseases such as diabetic neuropathic pain. The pain seems to be more severe in patients in whom depressive findings accompanied pain symptoms. Pregabalin was reported to have positive effects on anxiety and depression. This brings out the question, whether the pain relief effect of pregabalin is due to its analgesic effect or to its effects on mood?

The aim of this study is to find out whether the positive effect of pregabalin in patients with diabetic neuropathic pain is limited to its effect on pain. Thus the question – do patients suffer from less pain or do they less care about pain? – should be answered.

**Methods** – With this aim the NRS scores of 46 patients with diabetic neuropathic pain, whose HADS scores did not change with pregabalin treatment were compared with their baseline levels, retrospectively.

**Results** – The NRS scores of the group were reduced with pregabalin treatment.

**Conclusion** – This results suggests that the reduced pain in pregabalin treatment should be independent from its effects on depression and anxiety.

**Keywords:** pregabalin, diabetic neuropathic pain, anxiety, depression

**Célkitűzés** – A krónikus betegségben, így például diabeteses neuropathiás fájdalomban szenvedők esetén gyakori a depresszió és a szorongás. A fájdalom erősebbnek tűnik azoknál a betegeknél, akiknél a fájdalomhoz depresszív tünetek csatlakoznak. Vizsgálatok szerint a pregabalin enyhíti a szorongást és a depressziót. Mindez felveti a kérdést: a pregabalin fájdalomcsillapító hatását analgetikus vagy hangulatjavító hatása eredményezi? A vizsgálat azt a célt tűzte ki, hogy kiderítse, a pregabalin diabeteses neuropathiás fájdalomban kifejtett pozitív hatása egyedül fájdalomcsillapító hatásának köszönhető-e, azaz kevesebb fájdalommal küzdenek a betegek vagy kevésbé zavarja őket a fájdalom?

**Módszerek** – A retrospektív vizsgálatban 46, olyan diabeteses neuropathiás fájdalomban szenvedő beteg pregabalinkezelés előtti és utáni NRS-pontszámait hasonlítottuk össze, akik HADS-pontszámai nem változtak a kezelés alatt.

**Eredmények** – A pregabalinkezelés csökkentette az NRS-pontszámokat.

**Következtetés** – A pregabalinkezelés során bekövetkező fájdalomcsökkenés független a pregabalin depresszióra és szorongásra gyakorolt hatásától.

**Kulcsszavak:** pregabalin, diabeteses neuropathiás fájdalom, szorongás, depresszió

Correspondent: Dr. Çağdaş ERDOĞAN, Pamukkale University, Department of Neurology Denizli, Turkey.

E-mail: [drcagdaserdogan@gmail.com](mailto:drcagdaserdogan@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-6231-7834>

Érkezett: 2017. október 26. Elfogadva: 2017. december 21.



Depression and pain are usually concomitant cases. It is also well known that reduced pain severity is associated with less psychiatric complaints<sup>1,2</sup>. Moreover, pain seems to be more severe in patients who also have depression and/or anxiety<sup>3</sup>. Both depression and anxiety are more frequent in patients with chronic diseases such as diabetic neuropathic pain.

Pregabalin is a first line drug for diabetic neuropathic pain<sup>4</sup>. Pregabalin also have positive effects both on anxiety and depression<sup>5</sup>. Considering that depression and anxiety may affect pain perception processes<sup>6</sup>, the question whether the analgesic effect of pregabalin is due to its anxiolytic and/or antidepressant effects comes up. Previous studies in patients with fibromyalgia reported that the analgesic effect of pregabalin seemed to be independent from its anxiolytic effect<sup>7,8</sup>. However, to our best knowledge, there has been no study designed in diabetic neuropathic pain group for such a purpose.

In this study, we aimed to find out whether the positive effect observed due to pregabalin therapy in patients with diabetic neuropathic pain was limited to the effect on the pain control, or the improvement in the anxiety and depression condition also affects the reduced pain sensation. Thus the question – do the patients suffer from less pain or do they less care about pain – should be answered.

## Material and method

The study was approved by the Ethics Committee of Pamukkale University Medical Faculty. In our outpatient clinic, all Friday afternoons have been specialized for neuropathic pain patients till 2012. From the patients evaluated in the last 6 months, the data of the ones who had the diagnosis of type 2 diabetes mellitus (DM) and who were suffering from diabetic neuropathic pain were retrospectively analyzed for this study. Patients with additional disorders that may cause neuropathic pain, subjects having previously diagnosed psychiatric disorders in their medical history and patients using antidepressant or anxiolytic drugs were excluded. In our clinical practice we use antidepressant and anticonvulsant agents for the treatment of neuropathic pain as recommended in all guidelines. Of these patients the ones who had received pregabalin for the treatment of neuropathic pain were reviewed for this study.

We use Douleur Neuropathique 4 questions (DN-4) scale for the diagnosis of neuropathic pain, numeric pain rating scale (NRS), hospital anxiety

and depression scale (HADS) for the assessment of pain severity and comorbidity. These scales were routinely recorded at the baseline evaluation and 6 weeks later for all patients available in our neuropathic pain outpatient clinic.

In our clinical practice, pregabalin is started 75–150 mg/day and is gradually (weekly) increased to 300–600 mg/day taken as two equal doses. Although the effective dosage varies for every patient, usually more than 150 mg/day are advised for effective treatment of neuropathic pain. So patients being on the same dosage, more than 300 mg/day, at least for last two weeks at the 6<sup>th</sup> week visit were included in the study.

When the patient group was reevaluated, 109 patients who had available baseline and 6<sup>th</sup> week data, were retrospectively analyzed for this study.

Initially in order to find out pregabalin's effects on pain, depression and anxiety, we compared the NRS and HADS scores before and after pregabalin therapy.

The main purpose of this study was to find out whether the change in pain severity is associated with the changes in the severity of depression and anxiety symptoms. There are some different ways to assess this relationship but we preferred to assess the pain scores of patients whose depression and anxiety scores were not effected by the therapy. So from the 109 patients enrolled, 46 ones whose both anxiety and depression scores were not reduced despite pregabalin therapy (increased or not changed) were subgrouped and their pain scores were recorded.

Finally we compared the pain difference percentage of the subgroups whose HADS scores were reduced or not, to see the effect of mood changes on pain severity.

Study was examined statistically using the IBM-SPSS 20.0 software. T test was used for the comparison of baseline and 6<sup>th</sup> week NRS and HADS values.

## Results

109 patients were enrolled in the study. 58 patients were female and 41 patients were male. The average age was  $54.58 \pm 9.28$  year. The mean baseline NRS scores were  $5.4 \pm 1.6$  before treatment and  $2.20 \pm 0.74$  after treatment. HADS scores suggesting abnormality was present in 58 patients according to HADS depression subscale and in 52 patients according to HADS anxiety subscale. The mean HADS depression subscale scores were  $10.16 \pm 3.66$  before and  $9.56 \pm 3.4$  after treatment. The

**Table 1.** Pain, anxiety and depression scores at baseline and after six weeks of pregabalin use

Scale	Baseline score (mean $\pm$ SD)	Endpoint score (mean $\pm$ SD)	p value
NRS	5.4 (1.6)	2.2 (0.74)	<0.05
HADS-A	10.42 (3.98)	8.56 (3.27)	<0.05
HADS-D	10.16 (3.66)	9.56 (3.40)	>0.05

NRS: Numeric Pain Rating Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, A: anxiety, D: depression

**Table 2.** Pain, anxiety and depression scores at baseline and after six weeks of pregabalin use for subgroup HADS non-decreased

Scale	Baseline score (mean $\pm$ SD)	Endpoint score (mean $\pm$ SD)	p value
NRS	4.91 (1.06)	2.46 (0.89)	<0.05
HADS-A	9.50 (4.03)	9.76 (3.27)	>0.05
HADS-D	9.28 (3.97)	9.63 (3.08)	>0.05

NRS: Numeric Pain Rating Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, A: anxiety, D: depression

**Table 3.** Pain, anxiety and depression scores at baseline and after six weeks of pregabalin use for subgroup HADS decreased

Scale	Baseline score (mean $\pm$ SD)	Endpoint score (mean $\pm$ SD)	p value
NRS	5.7 (1.92)	1.94 (0.76)	<0.05
HADS-A	11.16 (3.83)	8.06 (3.40)	< 0.05
HADS-D	10.92 (3.78)	8.90 (3.08)	<0.05

NRS: Numeric Pain Rating Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, A: anxiety, D: depression

mean anxiety subscale baseline scores were  $10.42 \pm 3.98$  and  $8.56 \pm 3.27$  at the sixth week (**Table 1**).

Forty-six patients [27 female (58.7%) and 19 male (41.3%)] were enrolled in the subgroup whose HADS scores were not reduced (HADS non-decreased subgroup). All 46 patients had the same or increased subscores for both depression and anxiety. The average age was  $51.61 \pm 9.36$  year. The mean HADS depression subscale score was  $9.28 \pm 3.97$  before treatment and  $9.63 \pm 3.08$  at the sixth week. The mean anxiety subscale baseline scores were  $9.50 \pm 4.03$  and  $9.76 \pm 3.27$  at the sixth week (**Table 2**).

NRS score decreased in 32 patients (69.5%) and remained the same in 14 patients (30.5%). The NRS score was  $4.91 \pm 1.06$  before treatment and then decreased to  $2.46 \pm 0.89$  at the sixth week (**Table 2**).

For the subgroup whose HADS scores decreased after the treatment (63 patients, HADS decreased subgroup) the mean NRS score was  $5.7 \pm 1.92$  before treatment and  $1.94 \pm 0.76$  for the 6<sup>th</sup> week. The mean HADS depression subscale score was  $10.92 \pm 3.78$  before treatment and  $8.9 \pm 3.08$  at the sixth week. The mean anxiety subscale baseline scores were  $11.16 \pm 3.83$  and  $8.06 \pm 3.40$  at the sixth week (**Table 3**).

The percentage of pain relief was 66% for the HADS decreased subgroup, while 50% for the HADS non-decreased subgroup.

## Discussion

This study was carried out to assess the effect of pregabalin treatment on the pain severity in patients suffering from diabetic neuropathic pain and also its relation with the depression and anxiety symptoms. In our study, data of 109 patients with pregabalin administered at the effective dose, the pain, depression and anxiety levels which were already recorded for the baseline and at the sixth week were reviewed.

Though none of the patients were previously diagnosed to have depression or anxiety, scores more than 10 according to HADS depression subscale were present in 58 patients, suggesting accompanying mood abnormalities, and in 52 patients according to anxiety sub-scale in our study. This result once more pointed out that depression and anxiety might be frequent among patients suffering from pain, so these patients should also be evaluated for this point of view.

Pregabalin was reported to reduce pain, depression and anxiety scores in previous studies. Studies regarding the effect of pregabalin monotherapy on mood symptoms mostly assessed its effect on anxiety<sup>9</sup>. There are only a few studies assessing the antidepressant effect<sup>8</sup>. Our results also suggested that pregabalin may reduce pain, depression and anxiety scores. This seemed to be more evident on pain and anxiety scores and less in depression scores.

Previous studies showed that patients suffering from pain with comorbid depression symptoms felt pain more intensively and more severely<sup>10</sup>. Also studies performed on patients with depression and accompanying pain concluded that antidepressants should be effective<sup>11</sup>. However, this arises the question whether the improvement in anxiety and depression condition affect the decreased pain feeling or not.

To find out whether the pain relief observed during pregabalin treatment is due to its effect on pain or to its effect on mood, we assessed the pain scores of patients whose depression and anxiety scores were not reduced after pregabalin therapy. Our results showed that pregabalin reduced pain scores significantly even in this group of patients with non-decreased HADS scores. This supported the idea that the pain relief effect of pregabalin did not fully depend on its effects on mood. In this regard, the results obtained were found to be compatible with the previous studies<sup>7,8</sup>.

But we must also mention that this was not enough to say that its effect is independent from its effect on mood, because it is well known that

reduced depression or anxiety symptoms should be related with more effective pain relief. In our study the percentage of pain relief was 50% in non-decreased HADS group while it was 66% in decreased HADS subgroup, suggesting that the reduced anxiety and depression symptoms were concomitant with a better pain relief.

Our study has some more limitations. The most important one is that the study was designed to analyse the effects of pregabalin retrospectively. The limited number of the patients admitted to the study limits the generalization of the data obtained. Multicenter, prospective studies with more participants would allow certain inclusion criteria, and also would give the chance to compare the pain relief in patients with or without changes in HADS scores in both pregabalin and placebo arms.

## Conclusion

In summary, anxiety and depression symptoms are frequent in patients with diabetic neuropathic pain. It is important for the clinicians to assess patients from this aspect too. Pregabalin may improve the pain, depression and anxiety symptoms of the patients. The effects on depression and anxiety should support additional advantages influencing pain relief. But the pain relief effect of pregabalin seems to be partly independent from its effect reducing anxiety and depression symptoms. So the question should be answered as 'the patients suffer from less pain and they also less care about the pain'.

## REFERENCES

1. Carroll LJ, Cassidy JD, Côté P. The Saskatchewan Health and Back Pain Survey: the prevalence and factors associated with depressive symptomatology in Saskatchewan adults. *Can J Public Health* 2000;91(6):459-64. <https://doi.org/10.17269/cjph.91.26>
2. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988;32(2):173-83. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90066-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90066-8)
3. Betrus PA, Elmore SK, Hamilton PA. Women and somatization: unrecognized depression. *Health Care Women Int* 1995;16(4):287-97. <https://doi.org/10.1080/007399339509516182>
4. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PMR* 2011;3(4):345-52, 352.e1-21. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2011.03.008>
5. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d1199. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1199>
6. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003;163(20):2433-45. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.20.2433>
7. Arnold LM, Crofford LJ, Martin SA, et al. The effect of anxiety and depression on improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for treatment of fibromyalgia. *Pain Med* 2007; 8:633-8. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2007.00332.x>
8. Arnold LM, Leon T, Whalen E, Barrett J. Relationships among pain and depressive and anxiety symptoms in clinical trials of pregabalin in fibromyalgia. *Psychosomatics* 2010;51(6):489-97. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.51.6.489>
9. Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:240-9. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000084032.22282.ff>
10. Burton AK, Tillotson KM, Main CJ, Hollis S. Psychosocial predictors of outcome in acute and subchronic low back trouble. *Spine* 1995;20:722-8. <https://doi.org/10.1097/00007632-199503150-00014>
11. Fishbain D. Evidence based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000;32:305-16.